

LEUCÉMIES ET LEUCOSES BENZOLIQUES

Thèse

présentée et soutenue publiquement le mercredi 17 mai 1939

POUR OBTENIR LE GRADE

DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Albert DUBROUX

né le 12 octobre 1909, à Vitrey (M.-et-M.)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. PERRIN, professeur.....

Président

WATRIN, professeur...

ABEL, agrégé

Juges

KISSEL, agrégé

Le candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY

IMPRIMERIE VAGNER

3, rue du Manège, 3

1939

LEUCÉMIES ET LEUCOSES BENZOLIQUES

Thèse

présentée et soutenue publiquement le mercredi 17 mai 1939

POUR OBTENIR LE GRADE

DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Albert DUBROUX

né le 12 octobre 1909, à Vitrey (M.-et-M.)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE	{	MM. PERRIN, professeur.....	<i>Président</i>
		WATRIN, professeur	<i>Juges</i>
		ABEL, agrégé	
		KISSEL, agrégé	

Le candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY

IMPRIMERIE VAGNER

3, rue du Manège, 3

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Doyen : M. L. SPILLMANN, C *, I ☉.

Professeurs honoraires : MM. NICOLAS, *, I ☉; WEISS, O *, I ☉;
BOUIN, O *, I ☉; ANCEL, *, I ☉; GARNIER, *, I ☉;
DUFOUR, *, I ☉; HOCHÉ, O *, I ☉; FRELICH, *, I ☉;
LAMBERT, *, I ☉; JACQUES, *, I ☉; ANDRÉ, O *, I ☉.

Professeurs

Clinique des mal. syph. et cutanées ..	M. L. SPILLMANN, C *, I ☉.
Clinique obstétricale et Accouchem. ..	M. A. FRUHNHOLZ, O *, I ☉.
Histologie	M. R. COELIN, O *, I ☉.
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, O *, I ☉.
Clinique médicale	M. L. RICHON, *, I ☉.
Chimie médicale	M. H. ROBERT, *, I ☉.
Clinique médicale	M. M. PERRIN, *, I ☉.
Hygiène et médecine sociales	M. J. PARISOT, C *, I ☉, C. S. P.
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, *, I ☉.
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, *, I ☉.
Physiologie	M. SANTENOISE, *, I ☉, A ☉.
Clinique des maladies des enfants	M. L. CAUSSADE, *, I ☉.
Bactériologie et parasitologie médi. ..	M. DE LAVERGNE, O *, I ☉.
Pathologie générale et méd. expér.	M. SIMONIN, I ☉.
Clinique gynécologique	M. BINET, *, I ☉.
Pathologie chirurgicale	M. BARTHÉLEMY, *, I ☉.
Anatomie pathologique	M. WATRIN, *, I ☉.
Hydrologie	M. L. MERKLEN, *, I ☉.
Médecine légale	M. MUTEL, *, I ☉.
Thérapeutique	M. DROUET, I ☉.
Professeurs sans chaire	M. L. JOB, *, I ☉.
	M. G. Lamy, *, I ☉.

Chargés de cours complémentaires

Clinique des maladies tuberculeuses ..	M. P. SIMONIN, I ☉, prof.
Thérapeutique chirurg. et tech. opér. ..	M. ABEL, *, I ☉, agrégé.
Clinique des maladies contagieuses	M. GUILLEMIN, *, I ☉, agrégé.
Clinique des vieillards	M. DE LAVERGNE, O *, I ☉, C.S.P., prof.
Médecine opératoire	M. DROUET, I ☉, professeur.
Electrothérapie et radiologie	M. BARTHÉLEMY, *, I ☉, prof.
Accouchements (cours théorique)	M. LAMY, *, I ☉, ch. de c., p. sans ch.
Obstétrique	M. JOB, *, I ☉, prof. sans chaire.
Clinique et propédeutique chirurg.	M. VERMELIN, *, I ☉, agrégé.
Clinique et propédeut. chir. infantile ..	M. CHALNOT, agrégé.
Clinique propédeutique médicale	M. BODART, A ☉, agrégé.
Pathologie interne	M. KISSEL, agrégé.
Clinique des maladies mentales	M. ABEL, *, I ☉, agrégé.
Education physique (*)	M. HAMEL, *, docteur.
Clinique neurologique (*)	M. L. MERKLEN, *, I ☉, prof.
Clinique O.-R.-L.	M. MICHON, ☉, docteur.
Parasitologie	M. AUBRIOT, ☉, docteur.
	M. DOMBRAY, ☉, docteur.

Agrégés en exercice

MM. FLORENTIN, A ☉.	MM. WOLF, A ☉.	MM. GUILLEMIN, *, I ☉.
BODART, A ☉.	MELNOTTE, O. *	C.S.P.
CHALNOT.	VERMELIN, *, I ☉.	ABEL, *, I ☉.
		KISSEL.

Agrégés libres

MM. G. GROSS, *, I ☉; S. RÉMY, I ☉; BUSQUET, I ☉;
M. E. TRIBOLET, I ☉, Secrétaire.

(*) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



A MES PARENTS

A MES FRÈRES RENÉ ET MICHEL

A MES SŒURS SUZANNE ET YVETTE

A TOUS MES PROCHES VIVANTS ET DÉFUNTS

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR M. PERRIN

*Professeur de clinique médicale
Chevalier de la Légion d'honneur
Officier de l'Instruction publique*

A MES JUGES

M. LE PROFESSEUR WATRIN

*Professeur d'anatomie pathologique
Chevalier de la Légion d'honneur
Officier de l'Instruction publique*

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ABEL

*Chargé de cours de clinique des maladies tuberculeuses
Chevalier de la Légion d'honneur
Officier de l'Instruction publique*

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ KISSEL

Chargé de cours de clinique propédeutique médicale

SERMENT

Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples, je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale et de l'honneur et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la Société.

AVANT-PROPOS

L'intoxication par le benzol peut être aiguë ou chronique. Cette dernière, qui seule nous intéresse, réalise, avant tout, des hémopathies.

Dans la grande majorité des cas, il s'agit de syndromes sanguins de déficit — anémies, purpura hémorragique, neutropénie — dus à une aplasie médullaire par myélotoxicose benzolique.

L'intoxication benzolique chronique entraîne, plus rarement, chez l'intoxiqué, des syndromes d'hyperplasie du tissu myéloïde — leucoses ou leucémies typiques.

Il existe cependant quelques observations dans la littérature. Ayant eu l'occasion d'en observer un cas au service de M. le professeur Maurice PERRIN, nous nous sommes attaché à l'étude de la leucémie benzolique ; nous en avons fait l'objet de notre thèse inaugurale.

Afin d'exposer la question aussi clairement que possible, nous commencerons par définir la nature du produit toxique, le benzol.

Dans un second chapitre, nous exposerons succinctement l'histoire de la question des hémopathies

benzoliques; nous insisterons sur l'histoire des leucémies dues au benzol.

Ce sera notre première partie.

Dans la seconde partie, après avoir cité *in extenso* les principales observations, nous envisagerons quelques-unes des questions que pose l'existence de leucémies benzoliques.

Nous avons largement puisé dans les travaux de MM. M. PERRIN, P. KISSEL et L. PIERQUIN aussi bien pour notre sujet que pour la bibliographie.

De plus, nous avons évidemment fait de larges emprunts à nos devanciers, en particulier à M. SABRAZÈS. Nous nous sommes astreint à mettre entre guillemets les opinions personnelles des auteurs ou les faits originaux rapportés par eux, souci élémentaire de loyauté scientifique.

La thèse de Jean BORGOMANO traite le sujet que nous traitons nous aussi; ce dernier n'avait à citer qu'un cas de leucémie due à la benzine; ce cas est le premier et unique cas clinique connu au moment où Jean BORGOMANO présentait son travail. Depuis, la question s'est enrichie de cas nouveaux. Cet enrichissement et ce rebondissement de la question (application d'un procédé de recherches : la ponction sternale) a suggéré à M. le professeur KISSEL de nous donner ce sujet de thèse; qu'il nous soit permis de lui exprimer ici toute notre gratitude.

L'ordonnance de ce travail a l'inconvénient de placer d'abord un résumé des observations que nous citons immédiatement après, mais elle a l'avantage de permettre un historique suffisamment complet tout en

étant concis; en un mot, de donner d'abord une idée d'ensemble, de laisser entrevoir les divers problèmes qui se posent, de montrer la question tout à la fois dans son unité et sa complexité; la seconde partie est destinée à préciser certains points. Avons-nous réussi à réaliser ce but ? Toujours est-il que nous nous y sommes efforcé.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

DÉFINITIONS

Benzol, benzène, benzine

Leucémies et leucoses

Un syndrome leucémique apparaît parfois après intoxication par le benzol.

Afin de rendre plus clair cet exposé, nous définirons tout d'abord l'agent toxique : le benzol, et ce qu'on entend en général par le terme de leucémie. Ce n'est qu'après étude des cas de leucémie benzolique que nous pourrons noter les particularités de la leucémie consécutive à l'intoxication par le benzol.

L'agent intoxicant : le benzol

Le benzol est du benzène impur.

Le benzène, carbure d'hydrogène de formule C^6H^6 , premier terme de la série aromatique, est un liquide incolore, fortement réfringent, très mobile.

d'une forte odeur aromatique. Sa densité à 0° est 0,899, à 15°, 0,884. Il se solidifie, à 0°, en octaèdres orthorhombiques et fond à 5°43; il bout à 80°. Il est insoluble dans l'eau, mais soluble dans l'alcool et dans l'éther. Le benzène dissout l'iode, le soufre, le phosphore, le camphre, la cire, les corps gras et le caoutchouc.

Sous l'influence de la chaleur, le benzène se décompose en donnant, soit du diphényle, soit du triphénylène.

Le benzène brûle au contact de l'air avec une flamme fuligineuse.

Ce corps fut découvert par FARADAY, en 1825, dans les produits de distillation de la houille. MITSCHERLICH l'a obtenu en distillant du benzoate de calcium avec de la chaux; c'est ainsi qu'autrefois on le préparait pour l'usage médical, BERTHELOT en a réalisé la synthèse en chauffant de l'acétylène dans une cloche courbe. Depuis les travaux de LEIGH, en 1842, et ceux de MENSFIELD, en 1847, le benzène est extrait des goudrons de houille ou plus exactement des huiles légères obtenues dans la distillation de ces goudrons.

C'est du goudron de houille que, dans les usines à gaz, on retire le benzène. Il se trouve dans les produits les plus volatils (huiles légères) que, dans la distillation du goudron, on recueille au-dessous de 150°. On les agite successivement avec 8 % d'acide sulfurique pour enlever les alcalis entraînés, et avec 2 % de soude pour les débarrasser des phénols. On soumet ensuite le liquide à une distillation fractionnée, dans un appareil analogue à celui qui sert pour la

rectification de l'alcool et qui permet de recueillir successivement, suivant leur point d'ébullition, le benzène, le toluène, les xylènes, etc. On achève la purification en faisant cristalliser le benzène pur par refroidissement et en séparant les cristaux de la partie restée liquide. Après plusieurs cristallisations avec séparation de la partie liquide, on obtient le benzène pur.

L'exposé de cette préparation nous montre la difficulté qu'il y a à obtenir le benzène pur.

Les huiles légères obtenues à partir du goudron, restifiées par la distillation, donnent l'essence légère; celle-ci, épurée chimiquement et soumise à une nouvelle distillation fractionnée, donne, entre 80 et 120°, le benzol du commerce.

Ce dernier produit est du benzène impur, du benzène brut. Le benzol contient, outre le benzène, du toluol, du thiophène et même du xylol. Non rectifié, le benzol contient, outre le benzène, des hydrocarbures, de la naphtaline, des phénols, du crésol, de l'aniline. Rectifié, il perd, entre autres, la majeure partie de sa naphtaline; rectifié et lavé, il perd de ses phénols. Tel est le benzol pour teinturier-dégraisseur couramment employé.

Il se vend dans le commerce avec un titre établi d'avance de 50 à 90 %, suivant qu'il renferme de 50 à 90 % de produits distillants jusqu'à 100°.

Du benzol à 90 %, on retire, par congélation, la benzine cristallisable, dite pure, du codex. Celle-ci contient un corps cyclique sulfuré : le thiophène, comme l'a montré V. MEYER. DÈNIGÈS a noté une proportion de 1 à 2 % de thiophène.

On peut débarrasser la benzine du codex de son thiophène par le procédé DENIGÈS, en employant le sulfate mercurique. On obtient alors le benzène pur : $C^6 H^6$.

Le terme benzine sera employé au cours de cet exposé. De nombreux auteurs emploient indifféremment les termes benzène, benzol, benzine, les estimant pratiquement synonymes. Toutefois les auteurs qui ont traité l'intoxication benzolique ont souvent attiré l'attention sur les sens différents à attacher à chacun de ces termes.

Nous reverrons cette question en exposant l'histoire de l'intoxication benzolique. Voyons, pour le moment, les différences chimiques qui existent entre benzène, benzol et benzine.

Nous venons de dire ce qui différencie benzène et benzol.

Reste à montrer ce qui différencie benzol et benzine et, par conséquent, benzène et benzine.

Nous mettons à part le terme de benzine cristallisable du codex, que nous avons défini.

La benzine est obtenue à partir du pétrole. Toutefois, nous lisons dans la thèse de GALIACY : « Ce terme (benzine) sert aussi, par une confusion regrettable, à désigner des produits tels que le toluol, le toluène et des mélanges de xylène, cumène et produits supérieurs qui, eux, sont des dérivés de la houille.

» Ces produits cependant, les derniers tout au moins, que l'industrie désigne sous les noms de benzine lourde « solvant benzine » ou benzine tout court, doivent répondre à un type commercial admis ; ils

doivent, en effet, distiller en donnant 90 parties entre 125 et 160°, et avoir une densité de 850 à 860; c'est là, on le devine, un fait très important qui nous permettra de les différencier. »

« Aussi donc et pour nous résumer, nous dirons que benzène et benzol doivent être employés pour désigner les produits, soit pur (benzène), soit impur (benzol), dérivés des goudrons de houille, benzine étant réservé pour désigner les produits dérivés du pétrole et certains dérivés de la houille de densité inférieure à 860. »

Nous venons de citer le texte de GALIACY.

La majorité des auteurs donne le nom de benzol au benzène impur dérivé de la houille, et celui de benzine aux dérivés du pétrole. Les benzols représentent les corps de la série aromatique. Nous lisons dans la thèse d'ISRAEL :

« La benzine provenant de la distillation des pétroles est peu riche en benzène, mais contient surtout des carbures acycliques. Ce produit, employé pour les moteurs à explosion, semble être le moins toxique. »

La benzine est un mélange complexe d'hydrocarbures.

Non seulement ces trois termes benzène, benzol et benzine sont souvent employés indifféremment l'un pour l'autre, mais encore le clinicien manque de renseignements sur la composition chimique exacte du produit qui a intoxiqué le malade qu'il traite, produit qu'on lui dit être du benzol ou de la benzine. Il s'en suit qu'il est difficile de différencier les cas cliniques

relevant de l'intoxication benzolique et ceux relevant de l'intoxication benzinique.

A la lecture des auteurs ayant traité la question de l'intoxication benzolique, ceci apparaît nettement : le chapitre théorique différenciant benzène, benzol et benzine est, en général, fouillé, mais les auteurs ne différencient pas les cas cliniques d'intoxication benzolique et ceux d'intoxication benzinique, soit qu'ils estiment qu'il n'y a pratiquement aucune discrimination à faire entre ces intoxications par deux toxiques voisins et que, pour eux, il s'agit d'une intoxication identique, soit qu'ils pensent que les termes benzol et benzine sont pratiquement synonymes.

Il serait actuellement osé d'essayer une discrimination clinique sans renseignements chimiques précis sur les toxiques en cause dans chaque cas.

Leucémie et leucoses

On donne le nom de leucémies à des états hyperplasiques des tissus hématopoïétiques, hyperplasie dont la conséquence habituelle est une augmentation considérable du nombre des globules blancs — au-dessus de cinquante mille par mm³ — le pourcentage leucocytaire est également perturbé. Enfin apparaissent dans le sang circulant des formes inhabituelles, immaturées : myélocytes (dans le cas de leucémie myéloïde) ; leucoblastes (dans le cas de leucémies aiguës).

Toutefois, l'essence de la maladie réside dans l'hyperplasie atypique du tissu hémopoïétique; il

existe, en effet, des états leucémiques authentiques au cours desquels aucune anomalie du sang circulant ne vient rendre manifeste l'hyperplasie monstrueuse du tissu sanguiformateur. Dans ces cas de leucémies aleucémiques — dites encore leucoses ou myéloses aleucémiques — il y a, pour un motif encore mal élucidé, inhibition de la sortie hors de la moelle osseuse des éléments issus de cette prolifération désordonnée.

Ces faits de myélose aleucémique nous intéressent particulièrement puisque deux des observations que nous rapportons (PERRIN, KISSEL et PIERQUIN ; TZANCK, DREYFUSS et JAÏS) appartiennent à ce groupe.

Le diagnostic de ces cas est difficile : d'une part, le processus leucémique est dissimulé (crypto-leucémie de WEIL) ; d'autre part, du fait que la moelle, malgré une prolifération très active, ne fournit plus d'éléments au sang circulant, celui-ci s'appauvrit progressivement en éléments granuleux ; la confusion devient possible avec l'agranulocytose et le diagnostic ne peut souvent être tranché que par l'examen de la moelle osseuse.

Telles sont les notions hématologiques essentielles qui nous paraissent nécessaires à la compréhension de notre travail.

CHAPITRE II

HISTORIQUE GÉNÉRAL

L'intoxication benzolique a attiré l'attention depuis longtemps. C'est une intoxication professionnelle : les ouvriers manipulant des produits à base de benzol ont présenté de nombreux cas d'intoxication. L'importance médico-légale de la question est bien connue.

Non seulement de nombreux cas cliniques ont été signalés, mais une riche expérimentation a été faite. Notre historique aura donc tout d'abord pour objets l'expérimentation et les cas cliniques.

D'autre part, l'emploi du benzol a été proposé en thérapeutique. Ce sera donc également un objet de notre historique.

Nous avons pensé qu'il serait intéressant de le diviser arbitrairement en périodes en prenant comme point de départ de chacune, soit l'expérimentation, soit le cas clinique, soit le fait important, marquant un

progrès net ou une manière différente d'envisager la question.

C'est pourquoi nous avons divisé notre historique en deux périodes : la première allant de 1897 aux premières expériences de LIGNAC et à la publication de l'observation de P. DELORE et J. BORGOMANO; la seconde, période actuelle, commençant à ces publications (avril 1928).

L'importance des expériences de LIGNAC est évidente : en effet, ce sont les premiers cas expérimentaux connus de leucémie benzolique. Si LIGNAC a obtenu un résultat différent de ceux obtenus par ses prédécesseurs, c'est évidemment que la conduite de ses expériences a été tout autre et, de ce fait, originale.

Ce même mois d'avril 1928, où LIGNAC publiait ses premiers résultats, le premier cas clinique de leucémie benzolique était publié (P. DELORE et J. BORGOMANO).

Première période

(1848-1897-avril 1928)

A. Clinique.

Nous avons pris comme point de départ une date : 1897, celle des communications cliniques et de l'expérimentation de SANTESSON, à cause de leur importance; c'est à partir de ce moment que l'attention fut réellement attirée sur l'intoxication benzolique. Toutefois il serait injuste et inexact de passer sous silence les communications et travaux antérieurs.

Avant 1897, la notion clinique de toxicité des produits benzéniques est très imparfaite et peu connue. Les essais d'anesthésie par le benzène (SIMPSON [1848] d'une part et KENDRIK, COATS et NEWMANN [1877] d'autre part) ont néanmoins montré les inconvénients de son action et donné une notion rudimentaire de sa toxicité.

D'autre part, les expériences de BENECH (1878) se trouvent confirmées en clinique quelques années plus tard par KELYNACK, de Manchester, qui rapporte un cas mortel d'intoxication par le benzène. KELYNACK note l'action convulsivante de ce corps, sur laquelle le physiologiste BENECH avait attiré l'attention.

Avant l'observation de SANTESSON (1897), se place l'observation de KELYNACK, de Manchester (1893), qui, comme nous venons de le dire, rapporte un cas mortel par intoxication benzénique.

De plus, signalons que déjà, en 1858, MONNERET rapporte un cas d'empoisonnement par la benzine.

En 1897, au congrès de Moscou, SANTESSON rapporte neuf cas d'intoxication benzolique. Il s'agissait d'ouvriers travaillant dans une fabrique de roues de caoutchouc pour vélocipèdes. Le travail durait douze heures par jour. Les ouvriers employaient une solution de caoutchouc dans la benzine. La fabrique était mal ventilée et il régnait, dans les ateliers, une forte odeur de benzine. Les symptômes de l'empoisonnement consistaient en vomissements, céphalalgie, vertiges, abattement et surtout en hémorragies de la peau, quelquefois des gencives, de l'estomac et des organes

génitaux; il y avait de l'anémie, de la leucopénie; en résumé, neuf cas de purpura hémorragique avec anémie et leucopénie. Sur ces neuf cas signalés par SANTESSON, il y eut quatre cas mortels.

La même année, en 1897, LE NOIR et CLAUDE rapportaient un cas de purpura hémorragique avec anémie aiguë; le malade, un ouvrier intoxiqué par les vapeurs de benzine, succomba. A l'autopsie, un grand nombre de leucocytes remplissait les capillaires intertrabéculaires hépatiques; ces leucocytes paraissaient plus abondants que les globules rouges; la numération globulaire ne fut pas faite, mais il semblait que les globules blancs étaient également plus nombreux dans le sang que les globules rouges.

En 1910, à Baltimore, au *John Hopkins Hospital*, dans le service du Docteur BARKER, une série de cas était signalée chez des jeunes filles de quatorze ans. Ces jeunes filles travaillaient dans une fabrique de boîtes pour conserves; elles manipulaient du caoutchouc dissous dans du benzol commercial, d'où dégagement de vapeurs benzoliques. Il fut constaté: un purpura hémorragique grave, des altérations sanguines complexes. Ces altérations consistaient principalement en une forte anémie et une leucopénie accentuée. L'anémie s'accompagnait d'une baisse du taux de l'hémoglobine. Il y eut une leucocytose importante (44.000) dans un cas; ce dernier s'est terminé par la guérison. Les autres furent mortels.

En 1914, JULIEN et BONN signalaient un cas: un ouvrier travaillait depuis deux mois dans une usine où il étendait sur des toiles une dissolution de caoutchouc

dans la benzine. Les symptômes constatés furent : des symptômes d'anémie, du purpura, de la gingivite, des hémorragies buccales. Les membres inférieurs du malade présentaient des épanchements sanguins étendus et des pétéchies de la dimension d'une tête d'épingle. Après une évolution rapide de quelques jours, le malade succomba.

Il n'en fut pas de même dans les cas décrits par SOCQUET, KLING et KOHN-ABREST où la mort ne se produisit pas immédiatement, mais après plusieurs semaines de maladie. Ces auteurs notèrent les faits suivants : pâleur, anémie, troubles gastro-intestinaux, ictère, fièvre, taches purpuriques, décoloration des organes, suffusions et plaques sanguines.

En 1915, FRANK attire l'attention sur un ensemble de syndromes qu'il nomme « aleucie hémorragique ». L'intoxication benzolique aboutissant à la destruction de la moelle osseuse, entraînerait, de par la disparition des mégacaryocytes, érythrocytes et granulocytes, une thrombopénie avec anémie et agranulocytose : l'ensemble des trois syndromes réalise l'aleucie hémorragique.

En 1920 se place la thèse de DELARUE. Ce dernier ne fait aucune distinction pratique entre benzol et benzine ; il donne, à ce sujet, le résultat d'une enquête personnelle faite dans plusieurs établissements de la banlieue parisienne : suivant les jours, on employait tour à tour le benzol ou la benzine sans que les malaises subis par les ouvriers varient. A ce propos, GALIACY fait la réflexion suivante : « Les faits rapportés par cet auteur prouvent simplement que

benzine et benzol sont toxiques, mais le sont-ils également? »

DELARUE a observé chez plusieurs ouvrières une décoloration des téguments et des muqueuses, de l'asthénie, de l'anorexie, de la dyspnée d'effort, des palpitations, de la dysménorrhée, des souffles extra-cardiaques et souffles à l'auscultation des vaisseaux du cou.

En 1922, nous trouvons les observations de FLANDIN et ROBERTI, de CHAMBOVET, d'ÆTTINGER, de FAURE-BEAULIEU et LÉVY-BRUHL.

L'observation de FLANDIN et ROBERTI est celle du cas mortel d'une femme atteinte de purpura hémorragique, fièvre, anémie intense, leucopénie et disparition presque complète des polynucléaires. C'était le quatrième cas d'intoxication se produisant dans le même atelier dont l'atmosphère était chargée de vapeurs de benzine.

CHAMBOVET relate les observation de six femmes intoxiquées dans une usine de Saint-Etienne : signes d'anémie, hémorragie utérine, aspect scorbutique des gencives, pas de purpura. La numération globulaire pratiquée chez deux ouvrières n'a pas montré de leucopénie. CHAMBOVET signale de la myélocytose.

Les observations publiées par ÆTTINGER et par FAURE-BEAULIEU et LÉVY-BRUHL signalent une anémie grave, du purpura, de la leucopénie.

FAURE-BEAULIEU et LÉVY-BRUHL vont plus loin et distinguent deux sortes d'anémies benzoliques : un syndrome anémique avec aspect scorbutique, l'autre

grave comprenant, en plus d'un syndrome anémique sévère, du purpura hémorragique.

En 1924, CRÉMIEU publie un cas d'intoxication : anémie aiguë avec purpura et leucopénie. BORCOMANO fait remarquer dans sa thèse que ce malade travaillait dans le même atelier (essorage du pyramidon) et dans les mêmes conditions que celui qui lui a fourni le sujet de sa thèse. (*Leucémie aiguë due à l'intoxication par la benzine.*) BORCOMANO ajoute que le malade de CRÉMIEU présente de sérieuses analogies avec le tableau de leucémie aiguë de son propre malade, quoique n'accusant pas d'augmentation du nombre des globules blancs.

B. Expérimentation au cours de la première période.

Après avoir vu rapidement, du point de vue clinique, l'historique dans sa première période, nous allons passer en revue les faits expérimentaux au cours de ce même laps de temps.

Avant d'aborder l'étude succincte des nombreuses expériences faites sur l'intoxication benzénique, benzolique et benzinique, nous relaterons très brièvement les résultats obtenus par les expérimentateurs au sujet du pouvoir antiseptique et antiparasitaire, et de l'action physiologique des produits benzéniques, autre que l'intoxication proprement dite.

Pouvoir antiseptique et antiparasitaire

BOUCHARD a mis en évidence un certain pouvoir antiseptique du benzol. Il diminue fort peu l'action

des ferments solubles, mais supprime celle des ferments figurés. Il empêche les micro-organismes de se développer sans les détruire. Ces derniers retrouvent leur vitalité quand il est évaporé.

Le benzène est décrit par MILNE EDWARDS, en 1853, comme un merveilleux insecticide.

CHASSEVANT a démontré, comme BOUCHARD, que le benzène ne détruit pas les micro-organismes, mais empêche leur développement.

Nous retrouverons ces données en traitant des applications thérapeutiques du benzol.

Le benzène est un antiseptique faible, un insecticide et un antiparasitaire.

Action physiologique

a) Action locale.

Sur la peau, le benzène donne une sensation de brûlure et peut provoquer de l'érythème.

Introduit dans les voies digestives, le benzène occasionne, chez l'homme, une sensation de brûlure au creux épigastrique. Chez les animaux, il excite la muqueuse buccale et provoque la salivation. REY a montré, d'autre part, chez le cheval, le pouvoir astringent du benzène qui détermine, chez cet animal, une constipation opiniâtre.

Injecté sous la peau, le benzol donne des accidents locaux qui, d'après CHASSEVANT, peuvent aller jusqu'à la production d'abcès.

b) *Action générale.*

En 1848, SIMPSON, d'Edimbourg, fit les premières recherches sur l'action du benzène et le préconisa comme agent d'anesthésie.

En 1877, KENDRIK, COATS et NEWMANN le considérèrent également comme anesthésique.

A vrai dire, le benzène fut peu employé pour l'anesthésie. Il présentait, en effet, de nombreux inconvénients (thèse de BORCOMANO) que nous allons relater, vu leur intérêt du point de vue de l'action générale du benzène : l'insensibilité était obtenue difficilement ; au cours de l'inhalation, il se produisait : bruissements dans la tête, tremblements convulsifs, dyspnée ; si la dose est trop élevée, on peut observer de la dilatation de la pupille, de l'irrégularité de la respiration, du trismus, de la froideur des extrémités, de la paraplégie, de la distension de l'abdomen, la mort ; quand l'action du benzène, en tant qu'anesthésique, réussissait, il se produisait une céphalalgie constrictive à la suite de son usage.

BENECH, en 1879, attire l'attention sur ce fait que le benzène est un vaso-dilatateur et un convulsivant.

CHASSEVANT, en 1896, note les troubles du système nerveux central et périphérique et souligne l'action vaso-dilatatrice du benzène ; il en conclut qu'il y a danger pour les cardiaques et les artério-scléreux à travailler dans une atmosphère chargée de benzène.

Déjà, en 1860, du point de vue clinique cette fois, PERRIN avait constaté des troubles nerveux chez les ouvriers manipulant la benzine. En 1879, GABALDAT fit les mêmes constatations.

SIMONIN a signalé une éruption polymorphe prurigineuse due à un produit benzénique.

CHAMBOVET a constaté de la petitesse du poulx et de la diarrhée.

Tantôt la pupille est en myosis, tantôt en mydriase.

L'action principale des produits benzéniques est une action hématologique. Cette notion ira se précisant au fur et à mesure que la toxicité du benzol sera mieux étudiée. Cette action hématologique s'accompagne de symptômes que nous préciserons au cours de ce travail en étudiant les résultats expérimentaux et cliniques signalés par de nombreux auteurs.

L'action des produits benzéniques est beaucoup plus du domaine de la pathologie que de la physiologie.

C. Recherches expérimentales concernant la toxicité du benzol ainsi que celle du benzène et celle de la benzine, au cours de la première période.

La notion de toxicité des produits benzéniques a été bien établie en clinique, comme nous l'avons mentionné plus haut, par SANTESSON (1897), mais cette notion était déjà amorcée auparavant quand les résultats des essais d'anesthésie par le benzène ont été connus; d'autre part, KELYNACK avait déjà rapporté un cas mortel.

Expérimentalement, la toxicité benzolique commence à se préciser avec les travaux de SANTESSON, puis, dix ans plus tard, ceux de LANGLOIS et DESBOUIS (1907), qui observent l'action de cette intoxication sur le sang. Auparavant, la notion de toxicité est bien mise

en évidence par BENECH (1879) et CHASSEVANT (1896), mais sans que ces auteurs attirent l'attention ni sur le sang ni sur les organes leucopoïétiques et hématopoïétiques, alors que les modifications hématalogiques représentent les rôles principaux du benzol, agent toxique.

En 1879, BENECH, physiologiste français, met en évidence la notion de toxicité des produits benzéniques dans une série de recherches expérimentales. C'est par inhalations ou injections intraveineuses à l'animal qu'il opère. Il réalise des intoxications aiguës, par inhalations. Nous avons déjà mentionné que BENECH considère le benzène comme un vaso-dilatateur et un convulsivant. Il ne le considère pas comme un anesthésique ; or il semble bien que ce soit la notion de benzène, agent d'anesthésie, qui ait provoqué les expériences de BENECH. Quoiqu'il en soit, BENECH le considère comme un toxique. Les animaux chez lesquels il a réalisé une intoxication aiguë présentent les phénomènes suivants : d'abord des convulsions cloniques, des tremblements musculaires généralisés, suivis bientôt d'une abolition rapide des mouvements volontaires et de troubles de la station ; à doses mortelles, résolution musculaire complète avec hypothermie et hypotension, mort. L'autopsie montre des congestions viscérales intenses. BENECH conclut : le benzène est toxique, c'est un vaso-dilatateur, un convulsivant, actif surtout en inhalations ; il agit sur le centre vaso-moteur et sur le krampfcentrum, à l'exclusion des autres points du myélencéphale ; pour que les convulsions se produisent, il faut une excitation périphérique.

A doses faibles, BENECH note une accoutumance rapide. En l'administrant par les voies digestives, BENECH considère le benzène comme peu toxique; il trouve qu'injecté sous la peau, il est « sans action ».

CHASSEVANT, en 1896, reprend ces expériences.

En 1897, SANTESSON, de Stockholm, voulant connaître l'étiologie exacte des troubles constatés chez neuf ouvriers employés dans une usine de caoutchouc, eut recours à l'expérimentation.

Il fit absorber à des lapins de *fortes doses de benzène et de benzol*, soit par injections sous-cutanées, soit en enveloppant les animaux en expérience dans des étoffes imbibées de ces toxiques. L'intoxication chronique provoquée eut pour conséquences : anémie, leucopénie intense, hémorragies et dégénérescence adipeuse des viscères. SANTESSON reproduisait ainsi expérimentalement chez le lapin ce qu'il avait constaté chez les neuf ouvriers dont il a signalé les cas au congrès de Moscou (1897).

SANTESSON obtint des résultats identiques avec le benzène et avec le benzol.

C'est donc SANTESSON qui a eu le mérite de mettre, le premier, en évidence l'action hématologique de l'intoxication benzolique, et ceci aussi bien du point de vue clinique que du point de vue expérimental.

Dix ans plus tard, en mars 1907, LANGLOIS et DESBOUIS reprirent ces recherches : action du benzol sur le sang et surtout sur les globules rouges.

Ils exposèrent pendant quarante-cinq jours divers animaux à des inhalations de vapeurs de benzol, xylol et toluène.

Dans toutes ces expériences, ils constatèrent une polyglobulie croissant jusque vers le quarantième jour.

Quarante-huit heures après la cessation des inhalations, la polyglobulie disparaissait.

Les injections sous-cutanées ne donnèrent pas le même résultat à LANGLOIS et DESBOUIS; ces auteurs en conclurent que l'hyperglobulie obtenue par inhalations était due à un hyperfonctionnement de l'appareil respiratoire.

En juillet 1907, PAJAUD, sous la direction de SABRAZÈS et MURATET, reprend l'étude expérimentale de la question : action du benzène et de ses dérivés sur les leucocytes et les organes hématopoïétiques.

PAJAUD expérimente les produits suivants :

- 1° La benzine dérivée du pétrole;
- 2° La benzine lourde dérivée de la houille;
- 3° La benzine cristallisable du codex;
- 4° Le benzène.

Des inhalations momentanées et quotidiennes de vapeurs de benzine de pétrole donnèrent, chez les animaux en expérience : une hyperglobulie avec hyperchromhémie, accompagnée d'une augmentation marquée des globules blancs (4.000 dans un cas, 6.000 dans un autre) portant surtout sur les polynucléaires. Dans un cas, ayant poussé l'expérience, autrement dit l'animal en expérimentation ayant inhalé des doses plus fortes du toxique, PAJAUD constata une leucopénie légère ainsi qu'une anémie assez marquée.

En employant la benzine lourde dérivée de la

houille, en injections sous-cutanées à la dose de 1cc^3 par kilogramme d'animal, PAJAUD obtint une leucopénie légère (de 11.000, les leucocytes passèrent à 9.000) avec diminution du taux des polynucléaires et augmentation des lymphocytes.

Avec la benzine cristallisable du codex, PAJAUD note des résultats fort différents les uns des autres, selon le mode d'administration.

En inhalations, la benzine cristallisable du codex a donné, dans les expériences de PAJAUD, une leucocytose d'abord légère, puis atteignant son maximum (18.000) le dixième jour, décroissant ensuite pour s'arrêter le vingt-cinquième jour où le chiffre des leucocytes est légèrement inférieur à la normale; cette leucocytose portait sur les polynucléaires, les lymphocytes ne subissant pas de variations appréciables. Elle s'accompagne d'anémie avec diminution du taux de l'hémoglobine.

En injections, à la dose de 3cc^3 par kilogramme d'animal, la benzine cristallisable du codex donne de l'anémie, mais, non plus une polynucléose, au contraire, une légère leucopénie portant sur les polynucléaires; les lymphocytes sont augmentés.

Avec le benzène pur, les résultats sont plus constants mais varient encore avec le mode d'administration.

En injections sous-cutanées, à la dose de 3cc^3 par kilogramme d'animal, le benzène a donné une diminution légère des leucocytes, précédée, immédiatement après l'injection, d'un court stade de leucocytose avec polynucléose; en plus, anémie, diminution du taux de l'hémoglobine.

En inhalations, le benzène a produit des résultats variables : dans deux cas, leucopénie légère, anémie; dans un cas, cobaye mort intoxiqué sans diminution ni des hématies ni des leucocytes.

Tels sont, succinctement résumés, les résultats des expériences de PAJAUD. Devant leur discordance, ce dernier est prudent dans ses conclusions.

Notons que PAJAUD a également signalé la présence de normoblastes dans le sang.

Pour ce qui est des globules rouges, ses conclusions sont différentes de celles de LANGLOIS et DESBOUIS.

Pour ce qui est des globules blancs, PAJAUD fait la remarque suivante : « Les écarts signalés dans le nombre des leucocytes sont dans les limites des oscillations de même nature constatées chez les animaux témoins. »

A l'autopsie, cet auteur a signalé des altérations importantes du foie, des reins, du système nerveux.

Qu'a-t-on dit des expériences de PAJAUD?

GALIACY, dans sa thèse, les trouve très suggestives.

BORCOMANO, dans sa thèse, dit textuellement :

« PAJAUD, par des intoxications lentes et chroniques, fait les constatations suivantes : anémie, diminution du taux de l'hémoglobine, polynucléose, apparition de normoblastes dans le sang. »

ISRAEL, dans sa thèse (1933), note que SABRAZÈS, MURATET et PAJAUD ont expérimenté le benzène pur en inhalations et en injections sous-cutanées, réalisant ainsi des intoxications lentes et chroniques. D'après ISRAEL, ces expérimentateurs ont obtenu divers

troubles, en particulier : altérations du sang et des organes hématopoïétiques, caractérisées par une leucopénie avec hypergranulocytose, une anémie progressive avec phénomènes de régénérescence, puis de dégénérescence de la série érythrocytaire.

GALIACY fait remarquer que les expériences de PAJAUD passèrent inaperçues, à l'époque, des physiologistes et des cliniciens, tout comme les expériences de SANTESSON.

Personnellement, connaissant les expériences postérieures à celles de PAJAUD, il nous est permis de trouver qu'effectivement ces dernières sont très suggestives, mais les résultats quelque peu discordants qu'elles donnèrent (discordance entre elles, discordance de certaines d'entre elles avec les expériences antérieures) en rendaient difficile l'interprétation et plus difficile encore des conclusions brèves capables de les faire connaître facilement.

Il semble bien que PAJAUD a obtenu des résultats variables parce que les doses de toxique absorbées par les animaux en expérience ont été variables : en inhalations momentanées et quotidiennes, les doses de toxique étaient évidemment faibles; quand PAJAUD augmentait cette dose, il obtenait des résultats analogues à ceux obtenus avec les injections sous-cutanées, qui représentaient de fortes doses. Il y a évidemment aussi une question de résistance individuelle. Quoiqu'il en soit, PAJAUD n'a pas émis ces conclusions. la question de la différence totale d'action selon les doses de toxique n'étant pas alors mise en évidence. Ce n'est pas, en réalité, comme nous le verrons plus

tard, le mode d'administration du toxique qui compte, c'est la quantité réellement absorbée par l'animal dans un certain laps de temps; cela n'apparaîtra nettement qu'avec les expériences de LIGNAC. Il est certain que le mode d'administration par inhalations a réalisé parfois des doses suffisamment faibles pour produire une hyperglobulie ou une leucocytose suffisamment durable. Cela n'a pas été, à l'époque, souligné par les expérimentateurs. C'est ce qui a rendu si difficiles et insuffisantes les conclusions de LANGLOIS et DESBOUIS et celles de PAJAUD.

SANTESSON avait réalisé des intoxications suffisamment massives pour provoquer régulièrement anémie et leucopénie (il est vrai qu'il pratiquait de fortes doses sous-cutanées, ou qu'il enveloppait les animaux d'étoffes imbibées du toxique, ce qui leur faisait absorber une forte dose). LANGLOIS et DESBOUIS ont provoqué de la polyglobulie par inhalations; mais les doses sous-cutanées qu'ils ont employées ensuite ont été trop fortes pour reproduire le même symptôme. PAJAUD a obtenu de l'anémie avec diminution du taux de l'hémoglobine, et tantôt de la leucocytose, tantôt de la leucopénie, suivant la conduite de l'expérience; à notre avis, suivant la dose réellement absorbée par l'animal. Le fait que la leucocytose constatée a varié dans les limites où elle variait chez les animaux témoins a également empêché PAJAUD de conclure; nous verrons que, plus tard, LIGNAC a obtenu une augmentation des globules blancs indiscutable. Les expériences de LANGLOIS et DESBOUIS et celles de PAJAUD auraient mérité d'être reprises, ce qui aurait

probablement hâté les conclusions de l'étude de l'intoxication benzolique.

A partir de ce moment, c'est surtout l'étude du benzol, agent anémique et leucopénique, qui sera faite par les expérimentateurs ; le rôle du benzol, agent d'augmentation des globules blancs, sera insuffisamment mis en lumière ; LIGNAC le remettra, plus tard, magistralement, en évidence.

Notons que dans les expériences de SABRAZÈS, MURATET et PAJAUD, chez les cobayes de la série III, exposés journellement, mais de façon intermittente, à des vapeurs de benzine, il fut constaté des réactions de la série érythroblastique et myéloblastique. Ce fait présente un gros intérêt, comme nous le verrons plus tard ; en effet nous citerons des cas de leucoses médullaires. A l'époque, ce détail des expériences de MM. SABRAZÈS, MURATET et PAJAUD n'attira pas l'attention.

En 1911, SELLING, de Baltimore, publie les résultats de son expérimentation. Il avait observé dans le service du D^r BARKER, au *John Hopkins Hospital*, trois cas d'intoxication ; d'autre part il avait été chargé de l'enquête sur l'origine de cette intoxication ; SELLING s'adressa à l'expérimentation.

Charles GLASSER incriminait l'aniline. SELLING montra que le benzol commercial était responsable de l'intoxication ; de plus, il estima que la mort des jeunes filles intoxiquées était due uniquement au benzène contenu dans ce benzol.

Cliniquement, SELLING avait constaté :

CAS I (mortel). — Hématies, 640.000; leucocytes, 480 (43 % de polynucléaires).

CAS II (mortel). — Hématies, 1.150.000; leucocytes, 140 (10 % de polynucléaires).

CAS III (guéri). — Hématies, 4.900.000; leucocytes, 44.000.

SELLING a donc enregistré cliniquement :

Anémie, leucopénie (sauf dans le cas III où il y a une forte leucocytose); de plus un purpura hémorragique.

Expérimentalement, SELLING essaie de reproduire cette symptomatologie.

Il expérimente sur des lapins adultes.

Les inhalations ne lui donnèrent pas le résultat cherché.

SELLING s'adressa alors aux injections sous-cutanées, à parties égales, d'huile d'olive et de benzène, à la dose de 1 cc³ par kilo d'animal.

Dans une première série d'expériences, neuf animaux injectés quotidiennement furent sacrifiés, le premier vingt-quatre heures après la première injection, le dernier vingt-quatre heures après la neuvième.

Dans les premières vingt-quatre heures, il se produit de la leucocytose dans un tiers des cas et de la leucopénie dans les deux autres tiers.

Dès le deuxième jour, la leucopénie est générale et va s'accroissant.

Vingt-quatre heures après la deuxième injection, le pourcentage des leucocytes avait diminué de moitié.

Vingt-quatre heures après la quatrième, il avait diminué des trois quarts.

Après la neuvième, les leucocytes avaient presque complètement disparu.

Dans une deuxième série d'expériences, SELLING employa six lapins.

La conduite des expériences fut la même que dans la première série, mais il arrêta les piqûres le cinquième jour pour le premier lapin, le sixième jour pour le deuxième, le septième jour pour le troisième et ainsi de suite jusqu'au sixième; ce dernier cessa d'être injecté le dixième jour.

SELLING obtint une leucopénie d'autant plus marquée que la dose de toxique injectée était plus forte.

Dans la troisième série, SELLING chercha à obtenir une leucopénie variant entre deux cents et huit cents globules blancs. Pour cela, il fit de quatre à neuf injections quotidiennes. Après cessation des piqûres, les résultats sont variables selon les animaux : chez certains, la leucopénie persiste quelques jours, chez d'autres, le nombre des leucocytes se relève rapidement, puis baisse de nouveau, pour se stabiliser ensuite à un chiffre légèrement inférieur à la normale.

Des expériences de SELLING, il ressort que le benzène employé à fortes doses a donné :

1° Une leucocytose transitoire des premières vingt-quatre heures chez quelques animaux seulement;

2° Une leucopénie pouvant aller jusqu'à l'« aleucie » dont parleront plus tard FRANK, puis ISRAEL;

3° Les polynucléaires sont plus sensibles que les lymphocytes à l'action du benzène;

(Dans la première expérience de la série I, on

note : avant l'injection, poly. 46 %, lympho. 44 % ; après l'injection, poly. 1 %, lympho 86 %.)

4° La réduction du nombre des hématies est moindre que celle du nombre des leucocytes : après huit jours de traitement, la perte de globules rouges fut de 18 %, alors que, dans le même temps, la perte de globules blancs fut de 92 % ;

(Après l'arrêt des injections, le taux des leucocytes se relève plus vite que celui des hématies.)

5° L'examen des organes hématopoïétiques montra que le tissu myéloïde était plus touché que le lymphoïde, ce qui concorde avec ce fait : disparition plus importante des polynucléaires que des lymphocytes.

Les examens anatomo-pathologiques montrèrent une aplasie plus ou moins complète des organes hématopoïétiques. Mais, vingt jours après l'administration du toxique, on ne trouve pas trace d'aplasie de ces organes.

Tels sont les résultats des expériences de SELLING.

En 1912, LEHEMANN expérimente sur des chats et des lapins. Il procède par inhalations de vapeurs de benzène, de xylol et de toluol. LEHEMANN ne trouve aucune altération digne d'être signalée. La conclusion qu'il en tire est qu'à doses raisonnables le benzène est sans action sur les globules blancs.

En 1912, KORANYI applique à la thérapeutique de la leucémie l'action leucopénique du benzène ; ceci constitue une sorte d'expérimentation ; nous verrons ses résultats en détail au paragraphe des applications thérapeutiques.

En 1913, DUKE obtint par injections de benzène une augmentation passagère, puis une baisse considérable du nombre des plaquettes.

En 1913, PAPPENHEIM conclut de ses expériences et de celles de ses devanciers :

A doses assez faibles, le benzol produit une leucocytose primaire, suivie de leucopénie;

A doses faibles, le benzol produit de la leucocytose non suivie de leucopénie;

A doses fortes, le benzol entraîne une aplasie, tout au moins apparente, des organes hématopoïétiques, de la leucopénie.

PAPPENHEIM douta, tout d'abord, de l'action leucotoxique du benzène. Il pensait que la leucopénie constatée par les auteurs est plus apparente que réelle, mais il obtint des résultats contradictoires en expérimentant à un an d'intervalle, ce qui lui fit infirmer ses premières conclusions relatives au pouvoir leucotoxique du benzène, à la destruction des globules blancs dans l'intoxication benzolique.

Dans une première série d'expériences, PAPPENHEIM rechercha si la leucopénie constatée dans le sang circulant correspondait à une diminution véritable du nombre total des leucocytes ou si ces derniers n'avaient pas reflué à des endroits de l'organisme, où les expérimentateurs précédents n'auraient pas eu l'idée de les rechercher. PAPPENHEIM trouva dans cette première série d'expériences les capillaires des reins, de la rate et du foie, gorgés de polynucléaires, alors qu'il avait constaté de la leucopénie dans la circulation; PAPPENHEIM conclut alors qu'il n'y avait pas eu des-

truction des globules blancs mais déplacement de ces derniers qui reflueraient vers la circulation profonde.

SOHN, au cours de traitements par le benzène, ne trouva pas d'augmentation dans l'élimination de l'acide urique des malades traités. Il en conclut que le benzène ne provoquait pas de destruction leucocytaire, confirmant ainsi l'hypothèse de PAPPENHEIM.

DORI reprit les travaux de SOHN. Chez un leucémique traité par le benzène, DORI trouva une augmentation de l'azote total et de la créatinine. La conclusion de SOHN se trouvait infirmée.

BIANCHI, en février 1914, ne trouva pas, dans ses expériences, les amas de polynucléaires signalés par PAPPENHEIM.

Ce dernier, quelques mois plus tard, reprit la question, dans une seconde série d'expériences ; il ne retrouva plus les amas de polynucléaires qu'il avait signalés l'année précédente. Ses conclusions furent alors différentes : la leucopénie constatée était une leucopénie réelle ; PAPPENHEIM pensait qu'elle correspondait à l'atrophie de la rate, du système lymphatique et surtout de la moelle osseuse.

Il semble que PAPPENHEIM ait employé dans ses expériences le benzol et la benzine du pétrole.

Nous trouvons dans les expériences de PAPPENHEIM deux points intéressants : l'action différente du toxique selon la dose, une discussion sur la réalité de la leucopénie, lorsqu'elle est constatée. La conclusion qui, finalement, l'emporta, fut que la leucopénie n'était pas apparente mais réelle. L'hypothèse a donc eu, pour conséquence, une précision importante. Nous

pouvons dire également, connaissant les données actuelles, que PAPPENHEIM avait là une idée originale en n'acceptant pas sans examen le fait brutal de la leucopénie; en effet, actuellement, on ne doit pas s'en tenir à la constatation de la leucopénie, lorsqu'elle existe, on doit rechercher s'il ne s'agit pas simplement d'un trouble de la répartition des leucocytes; et s'il s'agit d'une leucopénie authentique, on doit encore faire la distinction entre l'agranulocytose vraie et l'agranulocytose symptomatique d'une leucose. C'est cette discrimination que permet l'application, aux cas d'intoxication benzolique, du procédé d'investigation qu'est la ponction sternale. Nous verrons cette question à sa place chronologique. Il n'était sans doute pas indifférent de signaler que l'idée de PAPPENHEIM, si elle avait été poussée plus avant, aurait pu être alors le point de départ de la découverte d'un fait actuellement à l'ordre du jour.

En 1915, BIANCHI fit de nouvelles expériences. Il injecta quotidiennement 1 à 3 cc³ de benzène par kilo d'animal. Il obtint les résultats suivants :

1° Leucopénie portant surtout sur les polynucléaires;

2° Les hématies ne diminuèrent que dans la proportion de 10 à 20 %;

3° Les hémato blasts furent beaucoup diminués de nombre;

4° Le sang de la circulation périphérique et celui extrait du cœur pendant la vie ont montré des variations leucocytaires absolument parallèles;

5° Les organes hématopoïétiques sont très touchés : ce serait la cause principale de la leucopénie.

Les expériences de BIANCHI ont confirmé celles de SELLING.

En 1917, WEISCOTTEN, SCHWARTZ et STEENSLAND, expérimentant sur des lapins, obtiennent une leucopénie accentuée avec hypopolynucléose. L'observation de la baisse leucocytaire les conduit à diviser ce phénomène en deux temps :

1° Chute initiale, puis relèvement notable;

2° Nouvelle chute suivie du retour à la normale.

Ils nomment ce phénomène « leucopénie diphasique »; pour eux, la leucopénie est due à l'intervention de leucolysines.

En 1917, HARRINGTON soutient que le benzol est dix fois plus toxique que la benzine.

En 1920, LAUNOY et LÉVY-BRUHL injectent du benzène à hautes doses et obtiennent une diminution progressive du nombre des leucocytes.

Ils expérimentent également, non plus avec du benzène pur, mais avec le cyclohexane; d'après ces auteurs, on n'obtient pas de leucopénie « lorsqu'on expérimente avec le produit de réduction total du benzène, le cyclohexane, corps qui produit au contraire une hyper-globulie vraie avec poussée normoblastique ».

En 1921, DAZZI met en évidence le rôle leucotoxique du sérum de lapin intoxiqué par le benzène. Il emploie la méthode de Ross : examen sous microscope des mouvements des leucocytes placés dans la

gélose atropinisée et colorée par du bleu de Unna. Il constate que les leucocytes meurent plus vite dans le sérum de lapin intoxiqué par le benzène que dans le sérum normal témoin. Cette propriété leucotoxique persisterait dans le sang plusieurs semaines après la cessation des injections de benzène.

En 1923, MASATOSHI TAHARA injecte tous les jours 0 gr. 75 de benzine par kilo; il procède également à des ingestions à même dose. L'auteur obtient une diminution régulière des hématies, des plaquettes et des globules blancs. Ces derniers augmentent au début pour diminuer ensuite. L'auteur constate en outre des phénomènes dégénératifs et régénératifs dans la moelle osseuse ainsi que des dégénérescences du tissu lymphoïde et une prolifération du tissu réticulo-endothélial.

En 1923, GALIACY, sous la direction de M. le professeur MAURIAC, publie, dans sa thèse, les résultats de son expérimentation. Il se sert du benzène pur.

GALIACY recherche une conduite originale dans ses expériences. Il emploie à cet effet, ou de petites doses augmentées progressivement (de deux à huit gouttes; de deux à cinq gouttes), ou des doses relativement fortes augmentées rapidement (de dix à cinquante gouttes). La voie d'introduction est la voie buccale.

L'expérimentateur observe s'il y a ou non leucopénie. L'examen de ses graphiques montre des poussées de leucocytose, courtes mais non négligeables.

Citons ses conclusions :

« 1° Le benzène à doses très faibles et progressives n'agit, ni sur le nombre des leucocytes, ni sur la fragi-

lité leucocytaire, mais il s'accumule dans l'organisme et peut, si les doses sont longtemps prolongées, entraîner la mort;

» 2° A doses moyennes ou fortes et lentement progressives, il ne donne pas de leucopénie, mais il produit une augmentation de la résistance leucocytaire avec hypopolynucléose;

» A doses fortes et massives, il produit une augmentation de la résistance leucocytaire accompagnée de leucopénie, se faisant surtout au dépens des polynucléaires. »

Il ressort également du texte de GALIACY que la voie d'introduction est peu importante; ce qui serait important, ce seraient les quantités introduites, et ceci non seulement en considérant l'importance de chaque dose, mais leur ordonnance dans le temps, ce que GALIACY nomme « le mode d'administration », terme peu clair si, pour le comprendre au sens où l'entend cet auteur, on ne s'aide pas du contexte. Nous trouvons ici l'ébauche de l'idée qui permettra à LIGNAC ses expériences, mais GALIACY ayant augmenté ses doses rapidement et ayant fait des expériences courtes, n'a pas obtenu les résultats que nous noterons dans l'examen des expériences de LIGNAC. Toutefois, l'exposé de cet historique nous montre que l'idée de l'action différente des toxiques benzéniques selon la dose, quoique n'attirant l'attention que de ceux s'intéressant spécialement à la question, des techniciens, progresse petit à petit, encore insuffisamment mise en évidence, mais n'attendant qu'une occasion propice pour être mieux connue.

En 1924, POLICARD et BERNHEIM constatent que la sensibilité des animaux à l'intoxication benzénique varie.

En 1926, HULTGREN expérimente par la voie sous-cutanée. Il conclut qu'à faible dose le benzol exerce une forte excitation de la moelle osseuse et détermine la production de thrombocytes et leucocytes à noyau polymorphe; à doses plus fortes, il y a action déprimante sur la moelle osseuse.

En 1927, SILBERBERG injecte des lapins; il obtient d'abord des globules blancs à granulations basophiles, puis ces éléments disparaissent et, seuls, subsistent des lymphocytes et des monocytes, autrement dit il se produit une agranulocytose.

D. Historique de l'expérimentation portant sur la résistance aux infections, des animaux intoxiqués par les produits benzéniques, au cours de la première période.

Tandis que la plupart des expérimentateurs recherchaient les résultats de l'intoxication par les produits benzéniques et faisaient les constatations hématologiques que nous avons consignées, d'autres orientaient différemment leurs recherches, se demandant ce que devenait la résistance aux infections des animaux intoxiqués. Les produits benzéniques touchant tout particulièrement les globules blancs, défenseurs de l'organisme, il était logique de se poser cette question. La plupart de ces expériences portèrent sur des animaux mis en état de leucopénie par le toxique;

c'est en effet le résultat de l'intoxication massive par les produits benzéniques; c'était, à l'époque, le résultat le plus remarqué de l'intoxication qui nous intéresse (remarquons en passant que la leucopénie n'avait pas été constatée d'une façon constante durant cette première partie de notre historique, mais c'est elle qui avait le plus frappé les esprits).

Citons quelques-uns des expérimentateurs dont les travaux portèrent, durant cette première période, sur l'état de résistance à l'infection des intoxiqués par les produits benzéniques :

En 1914, RUSK.

En 1915, CAMP, BAUMGARTNER, JONES et SIMONDS.

En 1916, HEKTOEN.

Ces auteurs constatèrent chez leurs animaux intoxiqués :

1° Une diminution importante de la production des anticorps (lysines et précipitines);

2° Une diminution marquée de l'activité phagocytaire des leucocytes.

La conclusion qui résultait de ces deux groupes de faits était que la résistance aux infections ne pouvait qu'être très diminuée.

D'autres expérimentateurs montrèrent que, dans ces conditions, elle l'était effectivement. C'est ce que mirent en évidence WINTERITZ et HIRSCHFELDEN dans leurs travaux sur la pneumonie expérimentale; WHITE et GAMMON aboutirent à la même conclusion dans leurs travaux sur la tuberculose.

E. Applications thérapeutiques au cours de la première période de notre historique.

SIMPSON en 1848 et KENDRIK, COATS et NEWMANN en 1877 préconisent le benzène comme agent d'anesthésie. En 1879, BENECH nie ce pouvoir anesthésique. En tout cas, le benzène fut très peu employé pour produire l'anesthésie, étant donné ses nombreux inconvénients.

En 1853, MILNE EDWARDS montre les propriétés insecticides du benzène.

En 1857, BARTH obtient le même résultat.

En 1857, MICHEL et, en 1891, LANGDON emploient ce corps contre l'achorion favus et dans le traitement du pyïriasis versicolor et de la furonculose.

DA PACCO l'emploie avec succès dans l'angine diphthérique.

En 1864, MOSLER l'emploie dans une épidémie de trichinose.

LOCHNER l'utilise dans une épidémie de coqueluche.

NAUNYN et POSSOR l'emploient comme antiseptique faible.

CHASSEVANT démontre, quelques années plus tard, que le benzène ne détruit pas les microorganismes mais empêche leur développement. Nous avons noté précédemment les conclusions de BOUCHARD qui concordent avec celles de CHASSEVANT.

Jusqu'en 1910, le benzène est peu employé en thérapeutique.

SELLING ayant mis en évidence l'action leucotoxique, leucopénique de ce corps, KORANYI aura, en 1912, l'idée d'appliquer cette action au traitement de la leucémie chronique. Cette application thérapeutique nous intéresse particulièrement car elle a la valeur d'une expérimentation portant, il est vrai, sur un organisme malade, donc les conditions sont particulières.

Avant d'aborder cette étude, résumons les autres actions des produits benzéniques :

L'action anesthésique n'est plus à retenir, mais elle a provoqué les premiers efforts de recherches et contribué à mettre en évidence la toxicité du benzène et des produits benzéniques;

Une action insecticide;

Une action antiparasitaire : sarcopte de la gale humaine, achorion favus, microsporion furfur, trichine sont détruits, mais contre ce dernier parasite le benzène ou le benzol agissent uniquement dans l'intestin; ajoutons que le benzol est un remède énergique dans les cas de myasis des narines et des oreilles, car il détruit la larve de la mouche *lucilia hominivora*;

Une action antiseptique faible.

Disons que la toxicité des produits benzéniques limite singulièrement leur emploi même là où ils pourraient rendre service par certaines de leurs propriétés.

Avant d'aborder l'étude du benzène en thérapeutique anti-leucémique, une question se pose : dans ses applications thérapeutiques, a-t-on employé le benzène pur ? Il semble bien que ce soit tantôt le benzène, tantôt le benzol qui ait été employé. Quand

le produit utilisé a été la « benzine cristallisable du codex », il ressort de la discussion chimique de notre premier chapitre qu'en réalité il s'agit du benzène C^6H^6 , mais un benzène qui, d'après MEYER, DENIGÈS, est impur. Pour d'autres, la « benzine cristallisable du codex » doit être considérée pratiquement comme du benzène pur. Nous lisons dans la thèse de BORCOMANO :

« C'est à tort que les cliniciens formulent depuis SELLING, sous le nom de benzol, le produit avec lequel ils prétendent traiter les leucémiques; le pharmacien délivre du benzène et il aurait tort de faire autrement. »

Quoi qu'il en soit, le pharmacien délivre toujours la « benzine cristallisable du codex » quelle que soit la prescription : benzène, benzol, benzine.

C'est en 1912 que commence l'emploi du benzène comme thérapeutique de la leucémie. L'idée première en revient, comme nous l'avons mentionné, à KORANYI ; ce dernier avait été frappé par les résultats obtenus par SELLING dans ses expériences : action leucotoxique, leucopénique du benzène.

KORANYI traite deux leucémiques à la dose de trois à quatre grammes par jour; ils les améliorent; le nombre des leucocytes revient à la normale, à noter que, dans un cas, ce nombre atteignait primitivement 220.000.

En 1912 également, KIRALYFI traite six cas de leucémie chronique et obtient cinq résultats favorables. KIRALYFI fait remarquer que les myélocytes sont beaucoup plus sensibles à l'action du benzène que les

globules blancs adultes que l'on trouve normalement dans le sang.

GALIACY, dans sa thèse, établit deux tableaux résumant suffisamment la question et donnant, le premier les résultats favorables, le second les insuccès. Nous citons ces deux tableaux :

CAS FAVORABLES

ANNÉES	AUTEURS	GLOBULES BLANCS	
		AVANT TRAITEMENT	APRÈS TRAITEMENT
1912	VON KORANYI	220.000	8.000
	KIRALYFI	184.000	8.000
1913	SCHUR	50.000	6.000
	WACHTEL	182.000	13.000
	JESPEREN	200.000	5.000
	STERN	264.000	13.000
	SMITH	372.000	4.400
	AUBERTIN et PARVU	306.000	81.000
	BILLINGS	780.000	8.500
	DEUTCH	836.000	7.000
1918	VAQUEZ et YACOEL	525.000	15.000
1921	AUBERTIN	200.000	100.000
(Après quinze jours de traitement)			
	STIENON	200.000	15.000
	LÉVY-BRUHL	800.000	16.000
1922	VAQUEZ et YACOEL	550.000	8.000
	AUBERTIN	190.000	60.000
	BOURGÈS	190.000	24.000

CAS DÉFAVORABLES

REIBMAYER	) Insuccès.
QUADRONE	
MUHLMANN	
MOHR	
ASTRAKANOVA	

KIRALYFI TURCK BABONNEIX	}	Traitement arrêté, car intolérance gastrique.
WACHTEL		Traitement arrêté, apparition d'hémoglobinurie.
SANGUINETTI		Traitement arrêté, car troubles nerveux.
NEUMANN KORANYI KIRALYFI MOLLER JESPEREN SPIEGLER	}	Intoxication thérapeutique mortelle.

Citons le texte de GALIACY :

« Ainsi donc, en clinique comme dans les expériences de laboratoire, les résultats obtenus sont variables.

» Peut-être faut-il faire intervenir ici une question de dose, car si certains auteurs ont obtenu quelques résultats avec des doses faibles (quatre-vingt-dix gouttes de toxique), ce qui, soit dit en passant, semblerait prouver que l'organisme humain, et surtout celui des leucémiques, est plus sensible à l'action de ce corps que l'organisme animal, d'autres cliniciens n'ont obtenu avec ces doses faibles qu'une stimulation de la leucopoïèse.

» Les fortes doses, par contre, ont presque toujours produit une diminution marquée dans le nombre des leucocytes, mais, administré ainsi, le benzène est loin d'être inoffensif.

» Sa toxicité, en effet, déjà signalée dans les belles expériences de PAJAUD, PAPPENHEIM et BIANCHI, démontrée en clinique par les nombreux cas d'intoxication professionnelle qui se sont succédés jusqu'à nos

jours, a été prouvée à nouveau par les cas malheureux de KORANYI, NEUMANN et MUHLMANN, où la benzinothérapie à haute dose a produit des désastres.

» Ainsi donc la clinique, en montrant l'efficacité variable des petites doses de benzène et la toxicité des grosses doses, confirme pleinement les résultats de l'expérimentation.

» Mais, de plus, au cours de ces multiples essais thérapeutiques, deux faits nouveaux sont apparus, que nous allons maintenant signaler.

» Résumé :

» Notons en effet, tout d'abord :

» I. Que l'organisme humain, surtout lorsqu'il est malade (leucémie), est beaucoup plus sensible que l'organisme animal à l'action leucotoxique du benzène.

» II. Notons ensuite que les leucocytes anormaux, tels que les myélocytes, sont détruits par le benzène beaucoup plus rapidement que les autres.»

GALIACY cite une observation du Professeur MAURIAC, prise en 1919 : les leucocytes atteignent le nombre de 70.000.

Le benzène est administré à doses croissantes en commençant par 0 gr. 25 :

0 gr. 25 — 0 gr. 25 — 0 gr. 50 — 0 gr. 75 —
2 gr. 50 — 3 grammes — 3 gr. 50 — 4 grammes —
interruption du traitement.

Dès le troisième jour, le nombre des leucocytes est tombé à 35.000; il s'est ensuite maintenu aux environs de 40.000, pour redescendre en dessous de 35.000 au moment de la mort.

Nous citerons également les conclusions IV et V des conclusions générales de GALIACY :

« IV. Si l'on veut agir sur les organes hématopoïétiques, il faut employer le benzène pur et à doses fortes d'emblée.

» V. Le benzène n'étant actif qu'à doses dangereuses est un médicament qu'il ne faut employer qu'avec prudence. »

Voyons les conclusions que GALIACY tire de ses travaux :

« Aussi nous concluons à la nécessité, si l'on veut agir d'une façon active sur les organes hématopoïétiques, d'employer : *a)* du benzène pur; *b)* à doses fortes d'emblée. Mais dans ce cas, il ne faut pas oublier, comme l'ont montré la plupart des expérimentateurs, que le benzène est très toxique, agissant en effet, non seulement sur les organes hématopoïétiques, mais encore sur le foie, le rein et les centres nerveux. »

Notons que les travaux de GALIACY ont porté sur le benzène pur.

On s'accorde pour conclure que pour obtenir une action leucolytique dans le traitement des leucémies, il faut employer des doses fortes : 0 gr. 50 à 4 grammes et plus, par jour.

D'après MANQUAT, les faibles doses paraissent exciter la leucopoïèse.

LECONTE admet que les faibles doses excitent la leucopoïèse; on constate en effet dans bon nombre d'observations, au début, une augmentation du nom-

bre des globules blancs. D'après LECONTE, les fortes doses sont nécessaires : elles paralysent la leucopoïèse, diminuent le nombre des leucocytes.

Le benzol a été employé dans la lymphadénie aleucémique, où il serait gangliolytique.

Sous l'action du benzol, il arrive que la rate et les ganglions diminuent de volume.

L'action du benzol se continue parfois après la suppression du médicament.

I. Aperçu général et discussion portant sur la première période de notre historique.

Nous venons de relatèr les résultats cliniques et expérimentaux déterminant l'action des produits benzéniques (benzène, benzol, benzine du pétrole, benzine lourde de la houille), résultats obtenus jusqu'en avril 1928.

Diverses questions se posent :

1° Y a-t-il une différence d'action selon le produit employé?

La plupart des auteurs considèrent que le produit toxique est le benzène; par conséquent, si l'on accepte cette manière d'envisager la question, le benzol et les benzines sont toxiques parce qu'ils contiennent du benzène.

Pour KOHN-ABREST, la teneur en benzène est seule intéressante et détermine la toxicité des benzols.

SELLING attribue la toxicité du benzol au benzène qu'il contient.

PABST et NEUMANN considèrent le benzène comme peu toxique. Cette opinion est évidemment erronée; en effet, il y a des expérimentateurs qui se sont servis du benzène pur et ont pu mettre en évidence sa toxicité. PABST et NEUMANN notent simplement un léger état ébrieux; or les quantités absorbées par l'animal, non pas seulement prises en valeur absolue, mais considérées également en fonction du temps, ont une énorme importance pour réaliser l'intoxication par les produits benzéniques, autrement dit il y a une question de doses réellement absorbées par l'animal pendant un temps déterminé; c'est très probablement la méconnaissance de ce fait qui a induit en erreur PABST et NEUMANN.

Pour LEHEMANN, le benzène à dose raisonnable est sans action sur les globules blancs.

Toujours est-il que le benzène pur est toxique. Divers auteurs l'ont expérimenté : SANTESSON, PAJAUD sous la direction de SABRAZÈS et MURATET. SELLING, BIANCHI, LAUNOY et LÉVY-BRUHL, DAZZI. GALIACY sous la direction de M. le professeur MAURIAC, pour ne citer que les principaux. Ces auteurs ont constaté les symptômes caractéristiques de l'intoxication par les produits benzéniques.

De là à dire que le produit intoxicant, quand il s'agit de benzol ou de benzine, est le benzène que ces mélanges complexes contiennent, il n'y a qu'un pas. Est-il à faire? Faut-il négliger totalement les constituants autres que le benzène, des mélanges que sont le benzol (ou si l'on veut, les benzols, puisque la teneur en benzène varie) ou les benzines (benzine du

pétrole, benzine de la houille) et ne leur accorder aucun rôle dans les intoxications constatées ? La question est complexe, car s'il est sûr que le benzène est toxique, il n'est pas seul à l'être. Reste donc à déterminer la part des autres constituants; leur rôle dans l'élaboration de l'intoxication est-il négligeable?

SANTESSON a expérimenté le benzène et le benzol à doses fortes; il a obtenu des résultats identiques avec les deux produits.

PAJAUD a expérimenté la benzine dérivée du pétrole, la benzine lourde dérivée de la houille, la benzine cristallisable du codex, le benzène. PAJAUD emploie ces divers produits à doses différentes, aussi obtient-il des résultats différents sans qu'on puisse incriminer la différence de produits mais bien la différence de doses.

SELLING note une similitude d'action du benzène et du benzol.

LEHEMANN a constaté des troubles nerveux analogues avec la benzine et le benzol.

BIANCHI a expérimenté le benzène et, dans quelques expériences seulement, la benzine du pétrole. Il n'en fait pas deux intoxications différentes.

DELARUE ne fait aucune différence entre benzène, benzol, benzine, estimant que, pratiquement, toute distinction est inutile.

ÆTTINGER note une similitude d'action de tous les produits benzéniques.

MASATOSHI TAHARA injecte de la benzine à haute dose et obtient des résultats analogues à ceux des expé-

rimentateurs ayant une conduite de leurs expériences analogue à la sienne et s'étant servi de benzène ou de benzol.

Il semble donc qu'à hautes doses les produits benzéniques donnent une intoxication identique, qu'il s'agisse de benzène, de benzol ou de benzines.

La conclusion logique est qu'à hautes doses le responsable des symptômes constatés dans l'intoxication par les produits benzéniques est le benzène qu'ils contiennent. L'intoxication par les impuretés serait alors négligeable comparativement à l'intoxication principale : l'intoxication par le benzène.

Mais si, finalement, les symptômes de l'intoxication benzénique attirent seuls l'attention quand on opère avec de hautes doses, il serait intéressant d'étudier le rôle des autres composants benzoliques ou benziniques dans la genèse de cette intoxication. De plus, il reste à déterminer si, à petites doses, ces composants autres que le benzène n'ont pas une certaine importance. Dans cette première partie de notre historique, nous ne trouvons aucune expérimentation capable de nous éclairer sur ce point.

Pour BORDAS et DUVOIR, il serait bon « en présence d'un cas d'intoxication de bien définir le produit incriminé afin de fixer la part qui peut revenir dans la symptomatologie et dans la gravité de l'affection au benzène lui-même et aux impuretés ».

Pour CHASSEVANT et GARNIER (*Archives de pharmacodynamie*, tome II) : « La toxicité de divers homologues du benzène et de ses principaux dérivés varie dans de très grandes limites en raison, non seu-

lement des radicaux introduits dans la chaîne, mais encore de leur position isomérique. »

BALTHAZARD prétend que les symptômes provoqués par inhalation de pétrole sont analogues à ceux de l'intoxication par le benzène.

La plupart des auteurs admettent la faible toxicité des carbures dérivés du pétrole; par KOHN-ABREST, ces derniers seraient dix fois moins toxiques que le benzène. Or la benzine du pétrole est peu riche en benzène, elle devrait donc être peu toxique; cette première partie de notre historique a montré qu'à doses suffisantes sa toxicité était analogue à celles du benzène et du benzol.

2° Vue d'ensemble sur les résultats cliniques et expérimentaux de cette première période.

Il paraît quelque peu étonnant que nous nous soyons étendu sur une période de notre historique où pas un seul cas de leucémie n'est à signaler; c'était cependant nécessaire; en effet, les constatations cliniques et travaux ultérieurs n'apparaissent avec leur véritable valeur que si l'on connaît suffisamment les tâtonnements et les résultats précédents; de plus il restait à expliquer cette absence de cas de leucémie et à montrer ce qui annonçait, durant cette première période, les cas ultérieurs, autrement dit, il n'y a pas de cas de leucémie benzolique au cours de cette première période, mais il y a déjà des constatations d'augmentation du nombre des globules blancs, des cas de leucocytose, qui nous préparent à enregistrer des cas de leucémie.

Certes, jusqu'en avril 1928, on sait que la véritable

action des produits benzéniques est une action hémalogique, une action portant sur les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes, mais l'idée la plus répandue est que le résultat de cette action consiste en une anémie, une leucopénie et un purpura hémorragique. Il ressort de notre historique que c'est là une simplification excessive, car, dans des conditions différentes, les produits benzéniques donnent encore de l'anémie, mais, non plus une leucopénie, au contraire de la leucocytose. Si les expérimentateurs n'ont pas obtenu de leucémies, cela tient aux difficultés que présente la conduite des expériences dans l'emploi des doses faibles, ce que nous verrons en analysant les expériences de LIGNAC.

Du point de vue clinique, on ne peut que regretter l'absence de numération globulaire dans quelques cas. C'est ainsi que l'observation de LE NOIR et CLAUDE (1897) ne donne qu'un aperçu grossier de la quantité de leucocytes; il n'est pas impossible que ce soit là un cas de leucémie méconnue.

Cliniquement, la leucocytose dans l'intoxication benzolique semble d'un bon pronostic; c'est ainsi que BARKER (1910) ne cite qu'une guérison sur les cas qu'il relate, et c'est précisément la seule malade qui présentait de la leucocytose, une leucocytose importante (44.000); chez les autres, on notait une très forte leucopénie. Nous reverrons cette question au cours de la deuxième période, en relatant la publication de FALCONER.

Résumons les principaux résultats cliniques et expérimentaux obtenus jusqu'en 1928 :

1° Les produits benzéniques sont des antiseptiques faibles;

2° Ce sont des insecticides;

3° Ce sont également des antiparasitaires;

4° Le benzène est un vaso-dilatateur;

5° a) Les produits benzéniques peuvent provoquer :

de la céphalée,
de la dyspnée,
des troubles gastro-intestinaux,
des troubles nerveux : tremblements
convulsifs, paraplégie,
la mort;

b) Ils provoquent souvent :

asthénie,
pâleur des muqueuses,
aspect scorbutique des gencives,
hémorragies diverses,
purpura;

c) Chez la femme :

tantôt dysménorrhée,
tantôt métrorrhagies;

6° C'est surtout du point de vue hématologique qu'il faut considérer leur action :

a) A doses faibles :

parfois polyglobulie,
en général, hyperplaquettose, leucytose;

- b) A doses moyennes ou à doses progressives :
au début, hyperplaquettose, leucocytose,
puis, anémie, leucopénie purpura
hémorragique.

NOTA. — Toutefois, il arrive que des doses très faibles, augmentées progressivement, ne produisent aucune modification hématologique et puissent néanmoins entraîner la mort.

Des doses moyennes progressives, pas trop longtemps continuées, peuvent entraîner simplement de l'hypopolynucléose.

- c) A doses fortes :

tantôt leucocytose au début,
tantôt leucopénie dès le début,
ensuite anémie, leucopénie, purpura
hémorragique ;

- 7° Les leucocytes sont plus sensibles à l'action des produits benzéniques que les globules rouges.

Mais si l'on cesse l'administration du toxique, les leucocytes reviennent plus rapidement à la normale que les globules rouges, dans les cas où il y a retour à la normale ;

- 8° Les leucocytes granuleux, les polynucléaires sont, en général, plus touchés que les mononucléaires ;

Le tissu myéloïde est, en général, plus sensible à l'action des produits benzéniques que le tissu lymphoïde ;

- 9° Dans le sang des leucémiques, les myélocytes sont plus sensibles à l'action du benzène que les leucocytes adultes ;

- 10° Chez les intoxiqués par les produits benzéniques, la résistance leucocytaire des leucocytes qui subsistent est, en général, augmentée;
- 11° Les individus n'ont pas une résistance égale à l'intoxication benzolique;
- 12° Certains auteurs prétendent que l'organisme féminin est plus sensible à ces toxiques que le masculin;
- 13° L'intoxication benzolique peut continuer ses manifestations après la cessation du toxique;
- 14° Outre l'atteinte variable des organes hématopoïétiques, les constatations anatomo-pathologiques montrent une atteinte du foie, des reins, du système nerveux;
- 15° Chez les intoxiqués par les produits benzéniques, la résistance aux infections est très diminuée.

Deuxième période

(de 1928 à 1939)

Comme nous l'avons précisé en tête de ce chapitre, la deuxième période de notre historique débute avec les premières expériences de LIGNAC (1928).

Nous ferons tout d'abord l'historique expérimental au cours de cette deuxième période, puis l'historique clinique.

Il y a, entre cette période et la précédente, une différence capitale : la publication de cas de leucémies attribuées soit au benzol, soit à la benzine. Aussi, étant donné le sujet de notre thèse, nous porterons notre attention principalement sur les auteurs ayant cité des cas de leucémies. Au contraire, dans la première période, nous étions dans l'obligation d'examiner des résultats polymorphes où jamais il n'était question de leucémie, mais qu'il était nécessaire de noter afin de déterminer les différents modes d'action des produits benzéniques et de mettre en évidence les cas où ces derniers ont provoqué une augmentation de globules blancs. LIGNAC, par une conduite originale de ses expériences, obtient plus que de la leucocytose, de véritables leucémies. Nous avons signalé ses précurseurs au cours de la première période.

A. Expérimentation au cours de la deuxième période.

Le Hollandais LIGNAC, de Leyde, publie le résultat de ses premières recherches en avril 1928, alors qu'aucun cas clinique de leucémie n'a été signalé. Les derniers résultats furent publiés en 1933. Il est arrivé à produire des états leucémiques provoqués par le benzol chez la souris blanche.

L'originalité et le mérite des expériences de LIGNAC résident dans ce fait : il est arrivé à déterminer une méthode d'emploi des petites doses de benzol, capable de provoquer expérimentalement des états leucémiques et des leucémies.

Résumons la dernière série des expériences de LIGNAC, la plus suggestive, la plus intéressante.

Cette série a porté sur cinquante-quatre souris adultes, dont vingt-six mâles et vingt-huit femelles.

LIGNAC injecte à chaque souris, une fois par semaine, du benzol non purifié de son thiophène. La dose est de 0 cc³ 001 de benzol dans 0 cc³ 1 d'huile d'olive. De plus, une précaution importante attire notre attention : toutes les fois qu'une souris présentait des signes d'intoxication, les injections étaient suspendues ; elles étaient reprises dès le rétablissement de l'état apparent de santé normale de l'animal. Par conséquent, LIGNAC prend toutes précautions pour qu'il n'y ait pas toxicité apparente ; il expérimente vraiment les petites doses.

Une autre précaution fut prise, mais cette dernière afin de ne point fausser l'interprétation des résultats, afin d'obtenir des conclusions scientifiquement rigoureuses : il fut pratiqué un examen bactériologique des organes et du sang des animaux qui succombaient ; si cet examen montrait la présence d'un microbe pathogène, l'animal chez lequel ce fait avait été constaté, était éliminé des résultats globaux ; en effet, il eût été antiscientifique d'attribuer sûrement au benzol des phénomènes qui pouvaient être imputés à une infection ; seules les leucémies aseptiques obtenues entrèrent dans le décompte final. Neuf souris furent ainsi éliminées par présence de microbes pathogènes.

Quand les animaux succombaient, des prélèvements du foie, de la rate, du sang du cœur étaient pratiqués,

prélèvements suivis d'un examen anatomo-pathologique et d'un examen bactériologique.

Malgré toutes les précautions, douze animaux succombèrent après avoir reçu de dix-sept à vingt-deux injections. Ils présentaient tous de l'atrophie de la rate.

Restaient trente-trois souris. Parmi ces dernières, une souris mâle et une souris femelle présentèrent des foyers multiples de tissu lymphogène productif dans tous les organes et une forte hypertrophie splénique, sans que le sang s'avéra leucémique.

Huit souris succombèrent à des manifestations leucémiques. De ces huit souris, trois moururent en état d'asphyxie, elles présentaient une tumeur médiastinale : dans un cas, cette tumeur était lymphoblastique et s'accompagnait de lymphémie; chez les deux autres, elle était lymphosarcomateuse et s'accompagnait d'un foyer mésentérique (lymphoblastome infiltrant aleucémique).

Deux autres souris succombèrent à une *leucémie à prédominance de mastzellen*; une des deux seulement présentait un sang leucémique. La rate, le foie, les poumons, les reins, la moelle osseuse présentaient de nombreux mastzellen; les ganglions lymphatiques beaucoup moins.

Les trois dernières des huit souris à états leucémiques sont mortes d'états leucémiques myéloïdes : deux d'entre elles n'avaient pas un sang leucémique, mais présentaient simplement une myélose aleucémique; la troisième donnait le tableau d'une leucémie myéloïde, avec éosinophilie et myélémie; cette

augmentation des éosinophiles fut constatée en l'absence de toute parasitose.

Chez sept de ces huit souris l'affection évolua après la suppression des injections.

TABLEAU DE LIGNAC CONCERNANT CES HUIT SOURIS
AYANT PRÉSENTÉ DES ÉTATS LEUCÉMIQUES

SOURIS NUMÉRO	NOMBRE D'INJECTIONS	TEMPS ÉCOULÉ entre la dernière injection et la mort	TEMPS de SURVIE
1° Souris 6 (femelle)	17	1 semaine	4 mois
2° Souris 54 (femelle)	19	1 mois	6 mois
3° Souris 27 (mâle)	19	2 mois	7 mois
4° Souris 12 (femelle)	19	2 mois	8 mois
5° Souris 51 (mâle)	20	3 mois	9 mois
6° Souris 9 (mâle)	20	2 mois	10 mois
7° Souris 33 (mâle)	21	1 mois	10 mois $\frac{1}{2}$
8° Souris 19 (mâle)	20	2 mois $\frac{1}{2}$	11 mois

En résumé, sur cinquante-quatre souris intoxiquées à faible dose par le benzol, huit sont devenues histologiquement leucémiques (avec ou sans participation du sang).

MM. J. SABRAZÈS et J. BIDEAU font justement remarquer que : « Les propriétés leucémigènes du benzol ressortent d'autant plus des constatations de l'auteur, qu'il n'avait jamais enregistré de leucémie ou d'états analogues à l'autopsie de mille quatre cent soixante-cinq souris de son élevage, en dehors de l'expérimentation par le benzol. »

Tels sont les résultats des expériences de LIGNAC : une souris mâle et une souris femelle ont présenté des

foyers multiples de tissu lymphogène productifs et une hypertrophie splénique sans leucémie vraie; chez les huit autres à manifestations leucémiques : deux présentèrent un lymphosarcome sans leucémie; une, une tumeur lymphoblastique avec lymphémie; une autre, une leucose à mastzellen sans leucémie vraie, sanguine; une autre, une leucémie à mastzellen; deux autres, une myélose sans leucémie vraie; une autre, une leucémie myéloïde et éosinophilique avec myélémie.

Au total :

deux lymphosarcomes,
trois leucémies vraies dont une avec tumeur,
cinq leucoses.

Dans trois cas, c'est le tissu lymphogène qui marqua une hyperplasie; dans cinq cas, c'est le myéloïde; les deux lymphosarcomes étant mis à part.

Sur ces dix souris, il y avait quatre femelles et six mâles.

Ainsi, sur cinquante-quatre souris, dix retiennent particulièrement notre attention; de plus, douze sont mortes avec atrophie de la rate; et huit ont succombé en état d'infection.

Que penser des expériences de LIGNAC?

1° Ce dernier a obtenu des états leucémiques variés avec ou sans participation du sang, grâce à un emploi original des petites doses de benzol.

2° Le choix de l'animal d'épreuve, la souris blanche, semble avoir également une grande importance.

3° LIGNAC obtient tantôt une tumeur, tantôt une leucémie localisée, tantôt une leucose, tantôt une leu-

cémie vraie, c'est-à-dire une leucémie correspondant à la définition classique et à l'étymologie du mot leucémie, une leucémie décelable par l'examen du sang circulant.

4° Une question se pose : chez les huit souris ayant présenté de l'infection, l'état infectieux a-t-il été influencé par l'intoxication benzolique ; ont-elles fait de l'infection parce qu'elles étaient intoxiquées et, de ce fait, en état de moindre résistance ?

5° MM. SABRAZÈS et J. BIDEAU, commentant les huit cas expérimentaux résumés dans le tableau ci-dessus, font la remarque suivante :

« Il faut noter que chez sept de ces huit souris dont nous venons de parler, l'affection évolua après la suppression des injections. Il est vraisemblable, pensons-nous, que le benzol amorce une irritation des tissus hémopoïétiques et qu'une fois la stimulation cellulaire par ce produit réalisée, le processus hyperplasique continue sans qu'il soit besoin de faire de nouvelles injections...

» Il faut souligner ce fait que, sur sept de ces huit souris devenues leucémiques, un à trois mois après la suppression des injections de benzol, les phénomènes pathologiques s'accusèrent jusqu'à la mort sans injection surajoutée. »

Il résulte de ce fait qu'une fois l'organisme vraiment touché par le benzol, l'affection provoquée continue même après cessation du toxique. Ce fait a une importance médico-légale considérable, l'intoxication benzolique étant une affection professionnelle.

6° D'après l'opinion de MM. SABRAZÈS et J. BIDEAU, « il y aurait lieu de varier les conditions expérimentales de l'intoxication de la souris blanche par le benzol et de voir si, en faisant vivre ces animaux dans des atmosphères de benzol, on ne verrait pas aussi apparaître des états leucémiques. On se rapprocherait ainsi des conditions dans lesquelles on a observé des cas de leucémie chez l'homme ».

7° Les expériences de LIGNAC ont souligné non seulement l'importance de la dose dans l'intoxication benzolique, mais encore les différences individuelles : l'importance du terrain.

Arrêtons-nous un instant afin de préciser l'originalité et le mérite des expériences de LIGNAC, connaissant les travaux antérieurs et sachant qu'elles apportent ce fait nouveau important : les premiers cas de leucémies benzoliques :

1° LIGNAC emploie des doses qui sont vraiment de petites doses.

2° Il ne recherche jamais l'intoxication apparente, indice de doses trop fortes; au contraire, il suspend momentanément ou totalement, s'il le faut, les injections, de façon à rester sûrement dans les petites doses.

3° LIGNAC fait porter ses expériences sur un temps suffisamment long : non seulement il pratique les injections suffisamment longtemps, mais observe les résultats un laps de temps suffisant une fois les injections suspendues.

On ne peut en dire autant des expérimentateurs de la première période qui, tous, lorsqu'ils se sont timi-

dement attaqués au problème que pose l'absorption des petites doses de benzol, ont été portés à hâter leurs conclusions, ou n'expérimentant pas un laps de temps suffisamment long, ou ne suivant pas leurs animaux suffisamment longtemps après la cessation du toxique, ou augmentant leurs doses dans leur impatience d'obtenir l'intoxication apparente des animaux qui jusque là ne semblaient pas manifester leur intoxication ou la manifestaient trop peu au gré des expérimentateurs.

La conclusion principale à déduire des expériences de LIGNAC est évidemment : à doses vraiment petites ne produisant pas l'intoxication apparente, sans négliger le facteur temps, autrement dit : à doses vraiment petites, convenablement réparties dans le temps, le benzol est capable de provoquer des états leucémiques et des leucémies vraies.

Durant cette seconde période, les résultats des divers expérimentateurs autres que LIGNAC nous intéressent beaucoup moins que ceux de ce dernier, car ils ne portent pas sur notre sujet : les leucémies dues au benzol. En effet, à partir du moment où des cas de leucémies benzoliques sont signalés, nous pouvons, de notre point de vue, considérer les autres communications comme ne nous intéressant que secondairement, alors que, jusqu'à la publication des premiers cas de leucémie benzolique, nous étions tenus de nous intéresser à l'ensemble de la question relative à l'intoxication benzolique pour les raisons exposées par nous précédemment : établir les résultats généraux obtenus, dégager l'action leucopoïétique possible des produits benzéniques, chercher dans une certaine mesure le

pourquoi de cette absence du mot leucémie dans les constatations, montrer ce qui, déjà, annonçait la possibilité de cas de leucémies.

Voyons néanmoins quelques résultats expérimentaux autres que ceux de LIGNAC.

En 1928, BORGOMANO rend compte, dans sa thèse (*Contribution à l'étude de l'intoxication benzénique. Leucémies et Benzène*) de ses recherches expérimentales.

Notons que BORGOMANO ignore les travaux de LIGNAC, alors à leur début. D'autre part, DELORE et BORGOMANO (avril 1928) publient le premier cas clinique de leucémie due à un produit benzénique, cas attribué à l'intoxication par la benzine.

BORGOMANO recherche les conditions d'augmentation des globules blancs dans l'intoxication qui nous intéresse; les expérimentateurs qui l'ont précédé ont obtenu de la leucocytose en employant les petites doses; ce fait attire son attention.

Il choisit comme animal d'épreuve : le cobaye; et, comme agent toxique : la benzine.

Il fait deux groupes d'expériences :

1° Il place des cobayes dans une caisse du volume de 306 dc³, où s'évapore de la benzine qui y tombe goutte à goutte au moyen d'un appareil pour goutte à goutte rectal.

Grâce à ce dispositif, les animaux sont presque constamment soumis à l'action des vapeurs de benzine;

2° Il injecte sous la peau des cobayes du second groupe des quantités très minimes d'un mélange

d'huile d'olive et de benzine fait dans des proportions variables.

Les numérations globulaires du cobaye témoin varient de 10.700 globules blancs à 11.310, du 6 mars au 7 mai; la moyenne est de 10.912 globules blancs. Ce cobaye témoin est mort d'affection indéterminée le 8 mai.

Premier groupe d'expériences

Cobayes soumis à l'action constante des vapeurs de benzine

COBAYE N° 1. — Les quantités de benzine données en inhalations sont d'abord de 25 cc³ par jour, puis 5 cc³, puis 4 cc³, puis 5 cc³. L'expérience dure du 18 février 1928 au 18 juillet de la même année.

Le nombre des globules blancs s'élève à 11.437 le 18 février et à 10.000 le 18 juillet; dans l'intervalle, il monte d'abord jusqu'à 22.915, puis descend, oscille, passe par 5.200 et finit à 10.000.

COBAYE N° 2. — Les quantités sont les mêmes. L'expérience dure du 6 mars au 18 juillet.

Les leucocytes commencent à 10.628 et finissent à 11.700. Dans l'intervalle, leucocytose primaire (16.537, puis 20.544), puis descente et remontée.

COBAYE N° 3. — Mêmes quantités. L'expérience dure du 3 mars au 7 juillet.

11.250 globules blancs au début; 8.813 à la fin. Dans l'intervalle, leucocytose au commencement (20.162), diminution progressive, oscillations dans le nombre des globules blancs.

COBAYE N° 4. — Cette fois 4 cc³ dès le début, puis 5 cc³, puis 4 cc³, puis 5 cc³; inhalations quotidiennes également. Durée de l'expérience: du 5 mai au 20 juillet 1928.

Numération des globules blancs: 6.625 le 5 mai; 14.375 le 20 juillet. Dans l'intervalle, peu de variations.

COBAYE N° 5. — Mêmes doses et même conduite de l'expérience que pour le cobaye n° 4. Durée: du 5 mai au 20 juillet.

Numération des globules blancs: 6.250 le 5 mai; 21.000 le 20 juillet. Dans l'intervalle, peu de variations.

Tous ces animaux sont morts pendant le mois d'août. BORGOMANO ne nous donne malheureusement aucune indication concernant les globules blancs et les organes leucopoïétiques au moment de la mort.

Nous constatons que ce premier groupe d'animaux aurait pu se subdiviser en deux sous-groupes : ceux qui ont inhalé 25 cc³ au début et ceux qui ont inhalé tout de suite de petites doses (4 cc³). Les résultats sont différents : seulement une leucocytose primaire dans le premier cas; une importante leucocytose finale dans le second cas.

Fait à signaler : les animaux du premier sous-groupe sont tous des animaux à nombre élevé de leucocytes à la première numération, au rebours de ceux du second.

Second groupe d'expériences

*Cobayes soumis à des injections sous-cutanées
d'un mélange de benzine et d'huile*

Le mélange d'huile d'olive et de benzine ayant été employé par lui dans des proportions variables, BORGOMANO indique simplement les quantités de benzine pure contenue dans ces mélanges :

COBAYE N° 1. — Il reçoit deux injections contenant 1/20° cc³ de benzine : une le 28 avril, l'autre le 9 mai.

Les globules blancs s'élèvent à 9.625 avant la première injection et à 5.000 avant la seconde.

L'animal meurt le 19 mai. Rien à l'autopsie.

COBAYE N° 2. — Il reçoit deux injections contenant 1/20° cc³ : le 30 avril et le 9 mai.

8.625 globules blancs avant la première injection; 3.813 avant la seconde.

L'animal meurt le 19 mai. Rien à l'autopsie.

COBAYE N° 3. — 1/20° cc³, puis 1/15° cc³ à intervalles variables : quatorze injections; dix-neuf jours pour le premier intervalle, puis

trois jours, quatre jours, deux jours, un jour. Durée de l'expérience : du 17 mai au 24 juillet.

Les globules blancs varient de 6.690 à 13.250 après des oscillations dans leur nombre.

Animal sacrifié le 25 juillet. Rien à l'autopsie.

COBAYE N° 4. — Huit injections : 1/20^e cc³ d'abord, puis 1/15^e cc³. Intervalle entre chaque injection : variable, quelques jours. Durée : du 5 juin au 13 juillet.

Les globules blancs s'élèvent à 13.060 avant toute injection, puis baisse, puis 13.000, puis légères variations, de 6.300 à 9.470; le 12 juillet : 9.687.

L'animal meurt le 15 juillet. Rien à l'autopsie.

COBAYE N° 5. — Quatorze injections : 1/20^e cc³, puis 1/30^e cc³, 1/100^e cc³, puis 1/80^e cc³ à intervalles variables : quelques jours.

Le 5 juin 1928, le nombre des globules blancs s'élève à 10.800, puis baisse; le 12 juillet : 12.000; le 18 juillet : 11.500; le 23 juillet : 9.175; le 24 juillet : 12.500.

L'animal est sacrifié le 25 juillet. Rien à l'autopsie.

COBAYE N° 6. — Sept injections. Doses : 1/60^e cc³, 1/100^e cc³, 1/80^e cc³. Intervalles analogues aux précédents.

29 juin : 8.563 globules blancs au millimètre cube, puis baisse; le 18 juillet : 13.700; le 24 juillet : 12.000.

L'animal est sacrifié le 25 juillet. Rien à l'autopsie.

COBAYE N° 7. — Cinq injections. Dose : 1/60^e cc³ de benzine pure. Intervalles entre les injections analogues aux précédents.

Globules blancs : le 29 juin, 5.625; puis augmentation; le 13 juillet, 10.870.

L'animal meurt le 15 juillet. Rien à l'autopsie.

COBAYE N° 8. — Dix injections. Doses : 1/30^e cc³, 1/100^e cc³, 1/80^e cc³. Intervalles analogues aux précédents.

Nombre des leucocytes au millimètre cube : le 30 juin : 6.820; puis baisse; puis augmentation jusqu'à 13.570; le 24 juillet : 12.500.

L'animal, sacrifié le 25 juillet, n'a rien présenté d'anormal à l'autopsie.

Tels sont les résultats de ce second groupe d'expériences.

Là encore, comme pour le premier groupe, nous

constatons que BORCOMANO aurait pu subdiviser ce second groupe en deux sous-groupes : le premier comprenant les deux premiers cobayes pour lesquels la conduite de l'expérience a été différente de celle suivie pour les autres (deux injections identiques seulement) et qui ont présenté tous deux de la leucopénie, qui sont morts à la même date; et le second sous-groupe, les autres.

Selon nous, il serait intéressant de renouveler les expériences des deux premiers cobayes de ce second groupe et de faire subir à une partie des animaux en expérience une troisième injection, afin de rechercher si ces deux cobayes ne sont point morts sous l'influence de phénomènes voisins des phénomènes connus d'anaphylaxie : les deux cobayes en question ont subi les injections presque identiquement espacées, à quarante-huit heures près, la seconde injection étant faite le même jour, la mort ayant lieu en même temps, dix jours après; or nous savons, du point de vue général, que le temps qui s'écoule entre deux injections peut avoir une grande importance.

• Ces deux cobayes ont présenté de la leucopénie.

Les autres animaux de ce second groupe ont tous, à l'exception du cobaye n° 4, présenté de la leucocytose finale, après une diminution du nombre des globules blancs. Le cobaye n° 4 de ce second groupe avait initialement, avant toute injection, un nombre élevé de leucocytes, il a présenté une diminution de ceux-ci.

Du point de vue des globules rouges, les cobayes 4, 5, 6, 7, 8 du second groupe ont présenté une diminution notable. Pour tous les autres, rien de net dans les variations de leur nombre.

Nous concluons : les cobayes de BORCOMANO qui ont absorbé des doses faibles ont présenté de la leucocytose finale, ceux qui ont absorbé des doses plus fortes ont présenté une leucocytose primaire suivie de variations qui, à l'examen des tableaux de BORCOMANO, ne nous semblent pas être plus en faveur de la leucopénie que de la leucocytose.

Une fois de plus, il semble bien que la voie d'introduction du toxique n'a qu'une influence indirecte : c'est la dose réellement absorbée qui est importante.

Nous venons de tirer des chiffres obtenus par BORCOMANO des conclusions personnelles. Celles que BORCOMANO adopte diffèrent quelque peu de ces dernières ; en effet, ce dernier fait la moyenne arithmétique des chiffres obtenus dans chacun de ses groupes et base ses conclusions expérimentales sur les chiffres qu'il obtient alors ; or, cette manière d'interpréter est discutable ; nous avons vu d'autre part que chacun de ses deux groupes d'expériences peut logiquement se subdiviser ; nous avons souligné que les doses employées ne sont pas identiques pour tous les cobayes d'un même groupe d'expériences : à considérer les doses de toxique, chacun de ses deux groupes se subdivise réellement en deux. Pour BORCOMANO, les doses qu'il a employées sont toutes des doses infimes ; nous savons, par l'étude des expériences de LIGNAC, qu'il est très difficile de se cantonner dans les petites doses, c'est ce qui explique les deux catégories de résultats obtenus par BORCOMANO : leucocytose tardive à petites doses, leucocytose primaire à doses plus fortes.

Quoiqu'il en soit, BORGOMANO a, lui aussi, bien attiré l'attention sur l'importance de la notion de doses dans l'intoxication benzinique. LIGNAC a expérimenté le benzol longuement, patiemment et a réussi à réaliser les conditions d'apparition des leucémies benzoliques ; BORGOMANO, ignorant les travaux de LIGNAC, a néanmoins attiré l'attention sur la notion de doses, affirmant qu'elle expliquait les résultats variables de l'action des produits benzéniques et a obtenu, par les petites doses, des leucocytoses tardives indiscutables, provoquées par la benzine. Nul doute, les travaux de BORGOMANO continués auraient abouti à des résultats aussi nets que ceux de LIGNAC qui, il ne faut pas l'oublier, se sont poursuivis jusqu'en 1933. BORGOMANO et LIGNAC ont commencé leurs travaux à la même époque. LIGNAC a publié ses premiers résultats expérimentaux un peu plus tôt que BORGOMANO a publié les siens, mais, seuls, les derniers résultats de LIGNAC publiés en 1933 sont vraiment catégoriques. BORGOMANO ignorait les travaux de LIGNAC, publiait, sous la direction de P. DELORE, le premier cas clinique de leucémie due à un produit benzénique (benzine), cherchait à expliquer cette action apparemment anormale d'un toxique connu, expérimentait, soulignait l'action leucémiegène des petites doses. LIGNAC expérimente le benzol à petites doses, en injections, avec, pour animal d'épreuve, la souris blanche ; BORGOMANO expérimente la benzine à petites doses, en inhalations et en injections, avec, pour animal d'épreuve, le cobaye. A qui revient la part principale de la découverte de l'action leucémie-

gène des produits benzéniques? A LIGNAC ou à P. DELORE et J. BORCOMANO? Il nous semble que ces trois noms doivent être placés tous trois à l'origine d'une notion qui, nous l'avons montré dans la première période de notre historique, n'avait été soulignée par personne, mais qui, déjà, s'avérait possible.

Les expériences de LIGNAC ont prouvé que le benzol à petites doses pouvait provoquer des leucémies chez la souris blanche. Les expériences de BORCOMANO ont montré que la benzine à petites doses provoquait de la leucocytose chez le cobaye, ce qui est loin d'exclure la possibilité d'obtenir des leucémies expérimentales ayant pour origine la benzine.

En 1931, DUSTIN publie un travail sur les effets caryoclasiques du benzol. Cet auteur range le benzol dans la catégorie des poisons qui s'attaquent aux chromatines fragiles des cellules des ganglions, de la rate, des plaques de PEYER, du thymus; mais DUSTIN reconnaît au benzol une affinité spéciale pour les éléments granuleux du sang et la moelle osseuse et la désigne sous le nom de « sensibilité différentielle ».

En 1932 et en 1933, FEIL publie divers articles concernant l'intoxication benzolique.

Pour FEIL, comme pour HARRINGTON, si l'on compare la toxicité de la benzine à celle du benzol, on trouve entre les deux un rapport comme un est à dix.

FEIL estime qu'une atmosphère chargée de 1 % de benzène provoque chez l'homme des cas mortels. Il considère, d'autre part, qu'il suffit d'une proportion de 2 à 3 pour 100.000 pour provoquer l'apparition de cas graves.

Il ressort de ses travaux que 10 millièmes de milligramme de benzol par litre d'air produisent des malaises. Une atmosphère contenant 15 millièmes de milligramme par litre, respirée trente minutes, provoque de la fatigue allant jusqu'à une confusion mentale momentanée. Si l'air ambiant est chargé de 20 millièmes de milligramme de benzol par litre, si le séjour dure quelques heures, il s'ensuit une perte de connaissance.

Une atmosphère chargée de 45 millièmes de milligramme par litre entraîne la mort des chiens, des chats en deux heures.

En 1932 se place une publication de BAMESREITER, intitulée : *Expériences nouvelles sur la toxicité quantitative des vapeurs d'essence et de benzol*.

BAMESREITER compare la toxicité de l'essence et du benzol à l'aide de l'appareil de Lehmann.

Il divise les troubles obtenus en deux phases : la première phase étant caractérisée par les premiers signes de malaise se manifestant par le décubitus; la seconde phase étant caractérisée par une narcose légère.

Pour obtenir la première phase, il fallut 22 millièmes de milligramme de benzol par litre, ou 40 millièmes de milligramme d'essence par litre.

Pour obtenir la seconde phase, une narcose légère, il fallut 28 millièmes de milligramme de benzol par litre ou 60 millièmes de milligramme d'essence par litre.

Dans les deux cas, l'effet est plus rapide avec le benzol qu'avec l'essence.

Les faits affirmés par FEIL et par BAMESREITER ont été confirmés par SCHUTROW et SCALITOWKA.

En 1934, ISRAEL présente sa thèse. Une partie de l'expérimentation est pour nous intéressante : elle a pour but d'éclairer la question du rapport existant entre l'intoxication benzolique et la réceptivité aux infections des animaux intoxiqués et de déterminer ce qui revient, d'une part, au benzol, d'autre part, à l'infection, dans l'hémopathie benzo-staphylococcique.

ISRAEL s'intéressant spécialement à l'aleucie benzolique, note, chez les lapins primitivement intoxiqués puis secondairement infectés par le staphylocoque, ceux qui sont devenus aleuciques. Citons les conclusions d'ISRAEL sur les essais d'hémopathie benzo-staphylococcique provoquée :

« L'étude anatomo-clinique expérimentale de l'hémopathie benzo-staphylococcique du lapin nous autorise à tirer les conclusions suivantes :

» Il est à remarquer tout d'abord que « n'est pas aleucique qui veut ». Des quatre lapins mis en expérience, il nous faut éliminer le numéro 6. Celui-ci, en effet, a résisté à son infection et nous n'avons pu obtenir la septicémie désirée. Quant aux trois autres, seuls deux d'entre eux sont devenus aleuciques (2 et 4), le troisième étant mort avec une leucocytose importante (12.000 globules blancs).

» Par conséquent, des quatre lapins intoxiqués par le benzol puis infectés secondairement par le staphylocoque, l'un a résisté à son infection, les trois

autres sont devenus septicémiques, le troisième (fait intéressant) est mort en état de leucocytose. »

La première partie de l'expérimentation d'ISRAEL a porté sur six lapins et tendait à provoquer une aleucie benzolique. Cette expérimentation nous intéresse moins que l'autre que nous venons de placer en premier, bien qu'elle soit placée la dernière dans la thèse d'ISRAEL.

Cette expérimentation a été faite à fortes doses ; or, nous savons que le benzol à fortes doses ne provoque pas ordinairement de leucémies, mais de la leucopénie, par conséquent, du point de vue aleucie, gros intérêt, du point de vue leucémie, intérêt, à première vue, faible. Cependant nous notons un fait digne d'attention : apparition de myélocytes dans la circulation de quatre lapins sur six (observations des lapins 1, 2, 3, 4) ; deux myélocytes dans la formule leucocytaire du lapin 1, quatre myélocytes dans celle du lapin 2, un myélocyte dans celle du lapin 3, deux myélocytes dans celle du lapin 4.

ISRAEL conclut que les globules blancs sont les éléments les plus touchés par le benzène. Cet auteur note la différence qu'il a constatée entre les trois lapins intoxiqués par injections espacées et ceux intoxiqués à peu près quotidiennement. « Chez les premiers, la formule change peu : la leucopénie est globale et touche tous les éléments. Chez les seconds (observations 4, 5), elle porte plus particulièrement sur les polynucléaires, car il apparaît une hypogranulocytose chez le lapin 4, une agranulocytose chez le lapin 5. » ISRAEL note également l'apparition de polynucléaires pseudo-basophiles.

ISRAEL attire l'attention sur la prolifération du système réticulo-endothélial, s'étonne de l'absence de monocytose dans le sang, explique ensuite cette absence par la taille anormale des monocytes produits.

B. Historique clinique au cours de la deuxième période.

Le 20 avril 1928, P. DELORE et J. BORCOMANO publiaient dans le *Journal de Médecine de Lyon*, une observation de leucémie due à l'intoxication par un produit benzénique : la benzine.

Comme nous l'avons signalé précédemment, ce même mois d'avril 1928, LIGNAC venait de publier ses premiers résultats expérimentaux.

Quelques mois plus tard, BORCOMANO soutenait sa thèse sur le sujet que nous reprenons actuellement. Il ne pouvait signaler qu'un cas de leucémie. Nous ne nous étendrons pas longuement sur ce point au cours de cet historique, car nous citons l'observation de BORCOMANO dans le prochain chapitre.

Il s'agit d'un ouvrier travaillant dans un atelier d'essorage du pyramidon avec de la benzine. Le malade présente un purpura hémorragique grave, une stomatite ulcéreuse et hémorragique intense, des adénopathies multiples, un foie débordant et douloureux, une rate augmentée de volume; l'asthénie est très marquée. Anémie; existence de normoblastes. La numération globulaire révèle 542.500 leucocytes au millimètre cube; cellules indifférenciées (80 %). L'hémoculture est négative. Le malade est emporté rapidement par cette leucémie aiguë.

BORCOMANO rapporte également l'observation d'un camarade d'atelier du malade leucémique, tuberculeux, présentant de la leucocytose.

Le malade leucémique de BORGOMANO travaillait dans les mêmes conditions que le malade de CRÉMIEU.

L'observation de P. DELORE et J. BORGOMANO est bien une leucémie due à l'intoxication par un produit benzénique.

BORGOMANO ayant groupé diverses observations dont celle de LE NOIR et CLAUDE et celle de CRÉMIEU, note leur parenté avec son observation personnelle.

Cet auteur attire l'attention sur les cas de leucémies qui ne font pas leur preuve dans le sang : leucémies aiguës sans leucémie sanguine, leucémies aiguës aplastiques, leucémies leucopéniques (CLERC).

Citons la judicieuse remarque de BORGOMANO :

« On peut alors se demander si de tels types n'ont pas été réalisés dans certaines des observations d'intoxication benzénique rapportées ci-dessus, observations étiquetées anémies aiguës avec purpura et dans lesquelles on voit rapportées avec une fréquence troublante, les lésions buccales pseudo-scorbutiques qui passent pour assez caractéristiques de la leucémie aiguë. »

Cet auteur pose la question du rapport existant entre anémie et leucémie.

Il attire également l'attention sur l'action différente des produits benzéniques selon la dose absorbée.

Citons son texte :

« Théoriquement alors on devrait pouvoir déterminer chez l'animal un syndrome leucémique par l'administration de benzène à des doses très faibles, très inférieures aux doses entraînant la leucopénie, et très

longtemps continuées; c'est ce que nous avons essayé de faire. »

Nous avons relaté les expériences de BORGOMANO à leur place. Celles de LIGNAC ont réalisé l'idée de celui-ci.

Le 5 février 1932, M. P.-Emile WEIL a communiqué à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris un travail intitulé : *La leucémie post-benzolique*.

Il s'agit d'une femme âgée de 62 ans, caoutchoutière. Elle entre à l'hôpital le 13 novembre 1930, fatiguée, anémiée depuis deux ans. Ictère, algie hépatique, phlébite de la jambe droite, essoufflement, douleurs gastriques, inappétence, amaigrissement. Grosse rate. Pouls à 110.

Globules rouges : 1.080.000. Globules blancs : 25.000; polynucléaires neutrophiles : 60; lymphocytes : 0,2; monocytes : 34; myélocytes neutrophiles : 40.

Antérieurement : traitement arséno-benzolique. A manipulé pendant quinze ans de la benzine.

Le 25 novembre : 21.600 globules blancs au millimètre cube; apparition de métamyélocytes et promyélocytes.

Le 28 novembre : 68.000 globules blancs; cellules indifférenciées : 2 %.

Affaiblissement, vomissements incoercibles.

Mort le 16 janvier 1931. Autopsie : rate et moelle osseuse présentent des lésions de leucémie myélogène; grande quantité de mégacaryocytes polymorphes dans la moelle osseuse.

En résumé : leucémie myéloïde et anémie aplastique.

FALCONER a publié, en 1933, un cas de leucémie lymphogène survenu à la suite d'une intoxication par le benzol.

Homme de 58 ans manipulant, en 1921, une solution de caoutchouc dans du benzol.

Premier examen médical en 1924 : faiblesse, oppression, maux de tête, pâleur des traits. Anémie.

Quelques semaines plus tard : épistaxis; globules rouges et globules blancs diminuèrent de nombre.

19 mars 1926 : leucocytose à 13.200 globules blancs par millimètre cube; monocytes : 6; myélocytes neutrophiles : 1.

En 1926, se déroule une leucémie lymphogène. En décembre 1926 : 108.300 globules blancs par millimètre cube.

Mort le 16 février 1927. L'autopsie montre un syndrome hémorragique et le tableau classique de la leucémie lymphogène (transformation lymphadénoïde).

L'auteur rappelle l'essentiel de la question de l'intoxication benzolique et de la leucémie benzolique. Il souligne l'importance du tempérament de l'intoxiqué; c'est ainsi que le malade de FALCONER avait une hypertrophie amygdalienne et était de type lymphatique.

Nous relevons dans cette observation un fait qui mérite d'être souligné : le malade présente d'abord de l'anémie, puis de la leucopénie, ensuite une leucocytose tardive, enfin une leucémie.

Il semble donc que la leucocytose tardive n'est pas d'un bon pronostic dans l'intoxication benzolique, alors que nous avons dit, dans la première période, qu'une leucocytose précoce semblait d'un bon pronostic.

Selon nous, le fait qu'une leucémie a succédé à de la leucocytose succédant elle-même à de la leucopénie, semble montrer aussi que, dans certains cas, l'augmentation peu accentuée du nombre des globules blancs est en réalité un phénomène voisin de la leucémie. Expérimentalement, le benzol à grosses doses a donné des leucocytoses primaires, à doses faibles, des leucocytoses tardives; ces leucocytoses tardives pouvaient déjà faire supposer la possibilité de cas de

leucémies benzoliques; des cas de leucémies ont été effectivement constatés par la suite.

A notre avis, leucocytose primaire et leucocytose tardive sont donc en réalité deux phénomènes différents : la leucocytose tardive représenterait une augmentation de globules blancs qui, pour être moindre, n'en serait pas moins du même ordre que celle de la leucémie. La présence, même faible, de globules blancs anormaux dans la formule leucocytaire sanguine ne peut que confirmer cette manière de voir.

En 1931, M^{lle} Alice HAMILTON a consacré une « revue générale à l'intoxication par le benzol » dans *Archives of Pathology*. Cet auteur cite des observations incomplètes de MARTLAND. Un des cas d'une série de dix observations d'intoxication benzolique est le suivant : leucopénie et anémie sans signes de régénération, observées chez un ouvrier qui manipulait de la benzine pour la fabrication du cuir artificiel. Chez deux ouvriers, travaillant dans la même usine et ayant succombé au même syndrome, l'autopsie montra une leucopénie accentuée et une moelle osseuse dans laquelle on observait une régénération érythroblastique intense.

Nous verrons par la suite que la pratique de la ponction sternale permet de révéler pendant la vie ces phénomènes de régénération et de polyglobulie de la moelle osseuse alors même que le sang est leucopénique.

Dans un autre cas, MARTLAND constata, à l'autopsie, une forme particulière de leucémie gastro-

intestinale prouvée histologiquement alors que l'état du sang ne s'avérait pas leucémique.

MARTLAND fait un parallèle entre les états leucémiques d'origine benzénique et les états d'origine analogue ayant pour étiologie l'intoxication par le radium: il y aurait des cas comparables.

En 1934 se placent les thèses de DUMAS et d'ISRAEL. Ces dernières concernent l'intoxication benzolique, mais non l'action leucémogène des produits benzéniques. Nous relevons néanmoins un fait pour nous intéressant dans certaines observations cliniques de ces deux auteurs: présence de myélocytes (et même de myéloblastes) dans la formule sanguine des malades 1, 2, 3, 6, 7 d'ISRAEL et 13 de DUMAS. MM. M. PERRIN, P. KISSEL et L. PIERQUIN notent le fait et concluent: « Ce qui indique à tout le moins un effort régénérateur de la moelle osseuse. » Rappelons que la myélocytose a déjà été signalée au cours de la première période de cet historique.

DUMAS considère le sexe féminin comme plus sensible, plus réceptif vis-à-vis de l'intoxication benzolique, fait déjà signalé antérieurement, mais, cette fois, dans l'atelier où se sont produits les accidents, étaient employés des ouvriers des deux sexes.

Voyons plus en détail la partie clinique de la thèse d'ISRAEL.

Il s'agit de cas d'intoxications dans une fabrique de chaussures de la région lorraine. Jusqu'en décembre 1922, il avait été utilisé, comme adhésif, une dissolution de caoutchouc dans de l'essence de pétrole; à ce moment, au lieu de cette dernière, la fabrique, à la

suite d'une commande mal libellée, reçut de la benzine dite cristallisable (solvant plus volatil et plus toxique), que l'analyse a montré composée, en réalité, de 4/5 de benzine et de 1/5 de benzol à 90°. De plus, la ventilation était mauvaise.

Relevons les observations de la thèse d'ISRAEL où ont été signalés des myélocytes dans la formule sanguine. Dans l'observation 1, nous relevons : le 26 mai, myélocytes 6 %; le 30 mai, myélocytes 3 %, promyélocytes, 1 %, métamyélocytes, 1 %; myéloblastes, 2 %. Dans l'observation 2, le 18 mai, myéloblastes, 1 %. Dans l'observation 3, le 26 mai, myélocytes, 1 %, promyélocytes, 1 %; 1^{er} juin, myélocytes, 4 %, cellule indifférenciée, 1. Dans l'observation 4, aucune forme jeune de globules blancs. Dans l'observation 5, *idem*. Dans l'observation 6, 27 mai, myélocytes, 1 %; 2 juin, cellules indifférenciées, 1 %. Dans l'observation 7, myélocytes, 3 %. Tous ces malades présentaient une leucopénie plus ou moins précoce et de l'hypogranulocytose.

ISRAEL publie d'autre part un cas d'aleucie vraie (absence complète de globules blancs dans la circulation durant un certain temps), aleucie vraie benzostaphylococcique.

M. SABRAZÈS et ses collaborateurs ont signalé trois cas de leucémies benzoliques. Nous citerons deux de leurs observations.

Dans une première observation, il s'agit d'un employé d'une fabrique de papier. MM. J. SABRAZÈS et J. BIDEAU ont ce malade en traitement à partir du 25 juin 1935.

Un violent point de côté ressenti le 27 avril 1935 a révélé la maladie : leucémie avec grosse rate. MM. J. SABRAZÈS et J. BIDEAU

portent le diagnostic de leucémie myéloïde chronique. Ils recherchent l'étiologie. Cet homme étant graisseur de machines, ces auteurs pensent à une intoxication possible; ils prouvent que la leucémie constatée a pour origine le benzol contenu dans l'huile de graissage employée.

Auparavant : épistaxis, environ trois par semaine au cours de l'été 1934.

Au moment du traitement : grosse rate, nombreux ganglions, sternum douloureux à la pression, léger œdème pré tibial.

Globules blancs : 40.000 au millimètre cube. Gros pourcentage de polynucléaires neutrophiles. Présence de mastzellen, de méta-myélocytes, de myélocytes, de myéloblastes, d'hémocytoblastes.

Anémie moyenne.

Des irradiations spléniques sont pratiquées. Les globules blancs tombent à 15.000.

Nouvelle poussée d'hypertrophie splénique. Nouveau traitement radiothérapique. Le taux des leucocytes tombe à 7.500.

Nouvelle consultation le 11 mars 1937 : leucocytes à 40.000.

Ablation de la rate : bons résultats.

MM. J. SABRAZÈS et J. BIDEAU concluent à une leucémie myéloïde d'origine benzénique : produit benzénique contenu dans les huiles de graissage. De plus, ils attirent l'attention sur la composition de ces dernières dont beaucoup contiennent des produits benzéniques; ils notent également que l'essence contient du benzène ainsi que tous les carburants. Retenons le danger que présentent les huiles de graissage non débarrassées de leurs produits benzéniques. La marine militaire emploie des huiles de graissage purifiées, attachant, seule, une grande importance au danger que présentent le benzène et ses dérivés dans ces dernières.

Une autre observation de MM. J. SABRAZÈS, J. BIDEAU et P. GLAUNÈS est celle d'un homme de cinquante-six ans, patron d'un garage d'automobiles, tourneur-mécanicien depuis son enfance.

Consultation par MM. J. SABRAZÈS *et collaborateurs*, le 9 février 1935.

Cet homme a présenté trois ans auparavant quelques accès de fièvre.

Depuis, affaiblissement.

Grosse rate. Globules blancs dépassant 100.000. Pression du sternum douloureuse.

Radiothérapie. Guérison apparente.

A partir de février 1934, nouvelle évolution. Radiothérapie. Au cours du traitement : 133.000 globules blancs ; gros pourcentage de polynucléaires, présence de nombreux myélocytes ; hématies nucléées et légère anémie. Traitement au benzol ; 7.320 globules blancs ; présence de myélocytes neutrophiles et mastmyélocytes.

9 février 1935 : hémocytoblastes, 5 à 10 % ; leucoblastes, 10 à 15 % ; cellules de Rieder, 5 % ; polynucléaires neutrophiles, 20 à 30 % ; éosinophiles, 2 % ; lymphocytes, 2 à 4 % ; monocytes, 4 à 5 % ; mastzellen, 2 %.

1^{er} mai 1935 : leucocytes, 24.800. Anémie moyenne ; présence de globules rouges nucléés.

Splénectomie le 29 mai 1935. Pas de grosses modifications. Toutefois, quatre jours après l'opération : poussée de cellules monocytoïdes.

Exitus par broncho-pneumonie gangréneuse.

En résumé : leucémie myéloïde. Citons MM. SABRAZÈS, J. BIDEAU et P. GLAUNÈS : « Les rapports leucocytaires ont toujours trahi la leucémie myéloïde : présence d'hémocytoblastes, de leucoblastes, de myélocytes, de métamyélocytes, de mastzellen. »

A la suite de cette observation, ces auteurs signalent : « Le benzolisme, le benzinisme, le pétrolisme des garages, postes d'essence et ateliers de réparations d'automobiles, a été récemment encore expressément dénoncé par A. DANGELEZ dans son livre intitulé : *Les maladies professionnelles donnant droit à réparation légale, Législations belge et française* (MASSON et C^{ie}, éditeurs, Paris 1936). »

Le malade a été, pendant des années, exposé à une

intoxication benzolique modérée, conditions favorables à l'éclosion d'une leucémie (voir expériences de LIGNAC).

Citons les derniers passages de l'article de MM. SABRAZÈS, J. BIDEAU et P. GLAUNÈS :

« Notre malade a vécu dans des atmosphères de benzol et y est devenu leucémique. La leucémie a été une leucémie myéloïde chronique.

» Nous avons, dans nos précédentes publications, à propos de deux autres cas de leucémies survenues en des milieux où on manipule des produits à base de benzol ou des homologues du benzol, et en nous appuyant sur des recherches expérimentales et cliniques sur cette question, fait valoir les raisons qui autorisent à considérer ces produits toxiques comme étant à l'origine de maints cas de leucémie. Le mystère qui entourait l'étiologie des leucémies s'éclaire peu à peu. L'intoxication lente et insidieuse par le benzol a sa part de responsabilité. »

Notons que MM. SABRAZÈS, BIDEAU et P. GLAUNÈS préconisent, pour le traitement des leucémies, de faire suivre la radiothérapie d'une splénectomie ; cette méthode originale donnerait, dans la majorité des cas, des résultats meilleurs que les méthodes classiques.

**

Résumons brièvement quelques points principaux, acquis jusqu'à présent :

1° Certains faits sont précisés et des acquisitions nouvelles sont à enregistrer, dont la principale est

l'existence de leucémies et d'états leucémiques après intoxication par les produits benzéniques.

2° Nous trouvons des cas de leucémies attribuables à la benzine ou au benzol. Mais aucune leucémie ni aucun état leucémique n'est obtenu après intoxication par le benzène pur. Ce fait n'exclut pas la possibilité d'en obtenir; en effet, les expériences si suggestives de LIGNAC pourraient être reprises avec la benzine ou avec le benzène; c'est alors qu'on pourrait noter les différences d'action de ces produits et du benzol dans l'éclosion possible d'une leucémie.

Quoiqu'il en soit, actuellement, le problème de l'action comparée du benzène, du benzol et des différentes benzines reste entier.

Nous avons vu qu'un produit étiqueté benzine peut renfermer une forte proportion de benzol.

L'action leucémigène possible du benzol est certaine.



3° Une leucémie ou un état leucémique post-benzolique apparaît après intoxication par de petites doses.

Dès qu'il y a intoxication apparente, autrement dit, dès que l'intoxication se manifeste d'une façon visible, il faut que cesse l'absorption du toxique, sinon on cesse d'avoir le droit de considérer les doses absorbées comme étant de petites doses; tout étant rentré apparemment dans l'ordre, l'absorption du toxique peut être reprise.

L'action des petites doses ayant été continuée suffisamment longtemps, la suspension totale et radicale

de l'absorption toxique peut ne pas empêcher l'apparition à retardement d'une leucémie ou d'un état leucémique.

Ces deux faits ont, selon nous, une importance pratique capitale.

Un ouvrier soumis journellement à l'intoxication par de petites doses de benzol arrêtera son travail dès qu'il se sentira malade (début de l'intoxication apparente); il le reprendra dès les malaises terminés; ceci peut se reproduire plusieurs fois. Quand cet ouvrier cessera définitivement le travail dangereux de par l'absorption toxique, souvent il sera trop tard. Cet ouvrier aura été dans les conditions optima d'éclosion d'une leucémie, même tardive. D'où difficulté de la prophylaxie d'une part et gros problème médico-légal et social d'autre part (possibilité d'une leucémie tardive qui, légalement, ne sera probablement pas rattachée à sa cause véritable).

4° La voie d'absorption du toxique n'a pas d'importance en elle-même; ce qui a de l'importance, c'est la dose de toxique réellement absorbée en fonction du temps.

La voie d'absorption n'a donc qu'une importance indirecte : il est certain qu'une même quantité de toxique étant libérée en inhalations que donnée en injections, la dose réellement absorbée sera plus forte dans le second cas que dans le premier.

Or, en pratique, l'homme absorbe par les voies respiratoires; d'où possibilité d'absorption réelle de petites doses, d'où leucémies possibles.

5° L'importance du terrain est indéniable : diffé-

rentes sortes de leucémies peuvent se développer selon le tempérament indépendamment du mode d'action propre à l'agent intoxicant.

6° L'animal expérimental d'épreuve est la souris blanche.

7° L'organisme touché par les produits benzéniques est une proie facile pour les infections.

En cas d'infections se développant en terrain intoxiqué par les produits benzéniques, on constate tantôt de l'hypoleucie, tantôt de l'aleucie, tantôt de la leucocytose, les doses de produit benzénique absorbées puis suspendues, ayant été de grosses doses.

Donc, là aussi, grosses différences individuelles.

8° Contradiction possible entre la formule sanguine et l'état des organes leucopoïétiques.

9° Analogie fréquente des symptômes en cas de leucopénie sanguine et en cas de leucémie décelable dans le sang.

10° Danger des huiles de graissage et des carburants qui, souvent, contiennent du benzol, même quand ce fait est inavoué.

• *
**

Nous en arrivons maintenant à l'étude d'un certain nombre d'observations de leucémies benzoliques aleucémiques, cryptiques dont le diagnostic ne put être fait que par l'examen de la moelle osseuse, soit post-mortem, soit du vivant du malade, par ponction sternale.

MM. TZANCK, DREYFUSS et JAIS ont, les premiers, utilisé la ponction sternale pour le diagnostic de myélose benzolique.

Dans quelques cas antérieurs, le diagnostic fut fait post-mortem par l'examen histologique de la moelle.

Nous diviserons ces cas en trois groupes, comme l'ont déjà fait MM. A. TZANCK, A. DREYFUSS et M. JAIS.

1° La réaction embryonnaire est demeurée médullaire sans passage de cellules immaturées dans le sang.

2° Il apparaît des cellules immaturées dans le sang.

3° Il y a d'abord agranulocytose, puis cette agranulocytose est suivie d'une leucoblastose typique; cette leucoblastose a ensuite pour conséquence une leucémie tardive, et ceci quelques mois ou même quelques années après.

L'observation de FITZ-HUGUES et COMROE et celle de DOMARUS rentrent dans la première catégorie.

L'observation de CLERC, DESCHAMPS et STIEFFEL rentre dans la deuxième catégorie.

L'observation de SCHÆFFER, MIKULOWSKI et ERSA illustre le troisième groupe. Il s'agit d'une leucémie aiguë à retardement. Ce que nous savons de l'action des produits benzéniques nous incite à faire de cette leucémie tardive une leucémie due à l'intoxication qui nous intéresse; en effet, nous savons que l'organisme, une fois touché par les produits benzéniques, peut faire des accidents tardifs, alors même que le sujet n'est plus soumis à l'action de l'agent intoxicant.

Nous avons vu que les expériences de LIGNAC, en particulier, sont à ce propos très suggestives.

Comme la ponction sternale n'a été pratiquée dans aucun de ces cas, la réaction médullaire n'a pu être constatée qu'après la mort.

Dans le cas de MM. TZANCK, DREYFUSS et JAIS, est utilisé pour la première fois un procédé d'investigation précieux : la ponction sternale.

Jusque là on en était réduit à l'examen post-mortem, à l'autopsie, pour connaître ce qui se passait au niveau de la moelle osseuse. La plupart du temps, cet examen nécropsique n'était qu'un examen macroscopique. Les auteurs signalaient une moelle rouge ou une moelle adipeuse, ou une moelle présentant des signes d'hyperactivité, ou une moelle hypoplasique ou aplasique.

Les observations de FITZ-HUGUES et COMROE, et de DOMARUS signalent une réaction embryonnaire demeurée médullaire sans passage de cellules immatures dans le sang. Cette réaction embryonnaire ou, si l'on veut, cette hyperactivité médullaire n'a pas attiré l'attention pendant la vie du malade; c'est l'examen histologique de la moelle osseuse après exitus, qui a révélé un état d'hyperplasie médullaire; l'état du sang n'attirait nullement l'attention sur cette hyperactivité, cette réaction, mais aurait, au contraire, laissé supposer une aplasie médullaire.

Les observations des prédécesseurs de MM. A. TZANCK, A. DREYFUSS et M. JAIS n'ont pas la netteté de celles de ces derniers auteurs. La ponction sternale pratiquée pendant la vie et renouvelable permet de

suivre l'évolution de la maladie et de révéler s'il y a aplasie ou, au contraire, hyperplasie, réaction médullaire.

Nous citerons plus loin, dans son entier, l'observation de MM. A. TZANCK, A. DREYFUSS et M. JAIS. Voyons-en maintenant les points principaux.

Il s'agit d'un ouvrier travaillant dans une usine de caoutchouc depuis treize ans.

En septembre 1936, état de fatigue, asthénie, pâleur des téguments. Pas d'arrêt de travail.

Dans la première semaine de novembre, stomatite aiguë. Arrêt du travail.

Le 30 novembre 1936, premier examen à l'hôpital. Stomatite pseudo-scorbutique. Purpura. Ganglions.

Les différents examens du sang pratiqués montrèrent que les globules blancs passent du nombre de 27.000 au millimètre cube à 1.500, puis 1.200, puis 3.000.

Les myélogrammes établis après ponctions sternales, pendant la vie et après exitus, montrèrent un très gros pourcentage de cellules souches (plus de 60 %).

Anémie de plus en plus marquée.

Exitus le 15 décembre.

Après avoir donné les résultats nécropsiques (la moelle osseuse sternale et la moelle diaphysaire fémorale présentent des signes de révivescence alors que la moelle épiphysaire fémorale n'est aucunement modifiée). MM. TZANCK, A. DREYFUSS et M. JAIS font remarquer :

« En bref, tout se résume en un fait : la constatation, au cours d'un état d'aleucie hémorragique (survenue chez un sujet ayant été exposé à l'action du benzol), d'une majorité de leucoblastes à la ponction sternale. »

Les auteurs de l'observation notent trois points qui méritent d'être discutés. Citons :

« 1° Peut-on rapporter cette hémopathie à l'action du benzol ?

» Pour ce qui est de l'agranulocytose, on admettra aisément cette filiation. Les accidents retardés comme

dans notre cas sont bien connus. De même, la succession de purpura, d'agranulocytose, d'aleucie, enfin, s'observe fréquemment.

» Pour ce qui est de la leucoblastose médullaire post-benzolique, les faits de cet ordre sont exceptionnels; on a signalé cependant l'existence de leucémie aiguë (DELORE et BORGOMANO) ou de leucémie chronique (P.-E. WEIL) post-benzolique.

» La succession des étapes de notre observation est manifestement en faveur de cette interprétation.

» 2° Comment interpréter l'action du benzol en pareil cas?

» On sait qu'actuellement trois hypothèses pathogéniques sont en présence : s'agit-il d'une intoxication, d'un phénomène de biotropisme ou d'une réaction d'intolérance individuelle?

» Pour ce qui est de l'agranulocytose, ces trois hypothèses ont parfaitement été discutées par BRAILLON dans sa thèse sur l'agranulocytose post-benzolique.

» On peut, avec cet auteur, conclure que la majorité des faits de cet ordre relèvent d'un facteur individuel qu'évoque le terme de « réaction d'intolérance ».

» Pour ce qui est de la leucoblastose médullaire, l'interprétation est plus malaisée.

» L'hypothèse d'une manifestation biotrope suppose le réveil d'un état infectieux qui n'est rien moins que démontré en pareil cas. On a pu, cependant, admettre que la leucémie était une maladie infectieuse et que le benzol a provoqué l'exaltation d'un germe latent.

» La troisième hypothèse, celle d'une réaction individuelle d'un type particulier est également légitime et, comme nous le verrons ultérieurement, c'est elle qui semble s'adapter le mieux à notre observation.

» 3° Quel est le rapport entre l'agranulocytose et la leucoblastose médullaire?

» On peut supposer qu'il s'agit là d'une leucémie aiguë évoluant sous le masque de l'agranulocytose, puis révélée par la ponction sternale. Il s'agirait, en un mot, d'une cryptoleucémie, dans le sens où l'entend M. P.-E. WEIL.

» Nous pensons, au contraire, que nous sommes en présence d'une hémopathie benzolique traduite, d'une part, par une inhibition de tous les éléments de l'hématopoïèse (parois vasculaires d'où purpura, série rouge, d'où anémie, série blanche, d'où agranulocytose, puis aleucie) et d'une réaction partielle et anormale, limitée à la présence de leucoblastes. Ainsi s'individualiserait la notion de « leucoblastose réactionnelle », susceptible de guérir (comme dans le cas rapporté par M. P.-E. WEIL), à distinguer de la leucémie aiguë de pronostic fatal.

» L'observation que nous avons rapportée n'est d'ailleurs pas entièrement isolée.

» Dans ces dernières années, une série d'observations rapportent des cas analogues au nôtre. Mais, jusqu'à maintenant, la nature réelle de la réaction médullaire n'avait pu être constatée qu'après la mort du malade. »

En 1937 également se place l'observation de MM. M. PERRIN, P. KISSEL et L. PIERQUIN. Ces der-

niers ont observé une série de cas d'intoxication benzolique au mois d'octobre 1937, époque à laquelle nous a été donné le présent sujet de thèse. Parmi ces cas d'intoxication, une observation très intéressante de leucose aiguë benzolique a retenu l'attention; elle a été la cause du choix de notre sujet.

Résumons brièvement cette observation qu'on trouvera plus loin dans sa totalité, comme nous l'avons fait à propos des cas précédents, afin que notre historique donne une idée d'ensemble suffisante.

Il s'agit d'une femme de 44 ans, adressée le 14 octobre 1937 dans le service de M. le professeur PERRIN, pour anémie fébrile hémorragique.

Cette femme soumise à une intoxication chronique par le benzol présente depuis quelques mois de la pâleur, de la dyspnée, des céphalées et des troubles digestifs. Aggravation. En trois semaines, la maladie évolue vers la mort, avec un tableau clinique d'anémie intense avec purpura, hémorragies et fièvre élevée.

Les examens sanguins révèlent, outre une anémie à 1.500.000 globules rouges, une leucopénie (1.800 globules blancs) avec hypogranulocytose marquée (16 % de granulocytes).

Dans la formule leucocytaire, présence de cellules indifférenciées.

L'hémoculture est positive pour le streptocoque hémolytique.

Le splénogramme fortifie l'hypothèse d'agranulocytose en révélant l'absence totale de polynucléaires.

On devrait donc s'attendre à trouver une moelle osseuse aplasique ou hypoplasique, un arrêt plus ou moins complet de l'activité médullaire.

Or, il n'en était rien; à la granulopénie sanguine et splénique correspondait une moelle osseuse en active prolifération. Mais cette activité médullaire était pathologique; les cellules blanches du myélogramme étaient exclusivement représentées par des leucoblastes, par des cellules souches indifférenciées. Il s'agissait d'une leucémie aiguë aleucémique dissimulée derrière une formule sanguine d'agranulocytose et dont seule l'étude de la moelle osseuse permettait de faire le diagnostic.

Il y a, entre l'observation de MM. A. TZANCK, A. DREYFUSS et M. JAÏS et celle de MM. M. PERRIN,

P. KISSEL et L. PIERQUIN, une analogie certaine : dans la première, agranulocytose et leucoblastose médullaire; dans la seconde, également agranulocytose et leucoblastose médullaire; dans les deux cas, la leucoblastose médullaire a pu être constatée grâce à la pratique de la ponction sternale et à l'étude du myélogramme que la pratique de la ponction sternale rend possible. Il y a une différence : la présence du streptocoque chez la malade de MM. M. PERRIN, P. KISSEL et L. PIERQUIN. Ces deux observations présentent un intérêt considérable : la leucopénie sanguine benzolique n'implique pas forcément l'aplasie de la moelle osseuse; d'autre part la dernière observation montre qu'une infection peut venir compliquer le problème.

MM. M. PERRIN, P. KISSEL et L. PIERQUIN ont publié le cas très intéressant que nous venons de signaler, dans *Paris-Médical*, numéro 26 du 25 juin 1938, dans un article intitulé : « Leucose aiguë benzolique ». Ces auteurs ont communiqué également les autres cas d'intoxication benzolique qui constituaient la série d'intoxiqués que nous avons signalée, intoxications survenues dans une usine de chaussures de la région lorraine.

Dans l'article intitulé « Leucose aiguë benzolique », les auteurs précités attirent l'attention sur les problèmes soulevés par leur observation, discutent les questions qui se posent et rappellent à propos de chacune d'elles les travaux antérieurs susceptibles de contribuer au progrès de l'étude d'une intoxication, aux manifestations polymorphes, soit par leur rapprochement et la comparaison avec les résultats nouveaux,

soit en les interprétant à la lumière des faits d'acquisition plus récente.

Leucose aiguë benzolique, leucoblastose aiguë, aleucémique benzolique, benzo-streptococcie, tels sont les termes qui conviennent au cas rapporté par l'observation de MM. M. PERRIN, P. KISSEL et L. PIERQUIN.

Voyons les différents points de l'article de ces auteurs.

Ces derniers rappellent que les travaux de SABRAZÈS, MURATET et PAJAUD, de BARKER et SELLING ont été le point de départ de l'utilisation du benzol dans le traitement des leucémies chroniques. KORANYI, puis AUBERTIN et PARVU, puis VAQUEZ et YACOEL ont employé ce traitement.

Pourquoi ? Expérimentalement, « l'injection de benzol à l'animal provoque une chute rapide des globules blancs et en particulier des polynucléaires ».

Double confirmation a été faite en clinique de ce fait : efficacité du benzol sur la multiplication des globules au cours du traitement benzolique des leucémies; leucopénie portant sur les polynucléaires chez les intoxiqués. « La plupart du temps, l'intoxication benzolique détermine une myélotoxicose totale, une panmyélophthisie (FRANK), détruisant à la fois les différents éléments sanguins d'origine médullaire : globules rouges, polynucléaires, plaquettes; elle réalise des anémies avec hémorragies et hypogranulocytose. » Rappel des travaux faits à Nancy par le Professeur ETIENNE et son élève DUMAS; à Strasbourg, par le Professeur MERKLEN et ISRAEL.

MM. M. PERRIN, P. KISSEL et L. PIERQUIN soulignent l'importance des doses de toxique dans l'intoxication benzolique : « Il semble toutefois que dans la genèse des hémopathies benzoliques, la question de dose toxique soit capitale. Si l'empoisonnement massif par le benzol réalise une aplasie médullaire totale, une intoxication lente, chronique, à petites doses est susceptible sans doute de réaliser une irritation des tissus hémopoïétiques, une hyperplasie médullaire, en un mot, une leucémie. »

Après cette introduction rappelant l'essentiel de la question, les auteurs en arrivent à leur observation; ils notent : « Qu'elle n'a pas qu'un intérêt de rareté. A son sujet se posent différents problèmes : du diagnostic entre leucémie aiguë et agranulocytose, des rapports possibles entre ces deux groupes d'hémopathies, enfin des relations entre les leucémies et l'infection. »

Suit l'observation que nous citons plus loin entièrement.

Les auteurs insistent sur la contradiction existant entre l'état du sang et celui de la moelle.

« On comprend aisément d'ailleurs que la disparition des granulocytes du sang circulant puisse être l'aboutissant de deux processus médullaires tout différents. D'abord le processus habituel d'arrêt de l'activité médullaire, d'aplasie vraie. Ensuite un processus de prolifération métaplasique de la moelle osseuse donnant naissance à de nombreuses cellules mais à des cellules atypiques, à des leucoblastes monstreaux, tératologiques, incapables de poursuivre l'évolution

normale et la transformation en éléments adultes du sang circulant.

» C'est cette deuxième éventualité qui était réalisée chez notre malade, dont la moelle osseuse offrait l'image typique d'une leucoblastose aiguë demeurée aleucémique.

» De tels faits commencent d'ailleurs à être connus depuis que l'on utilise systématiquement la ponction sternale et la lecture du myélogramme dans l'étude des hémopathies. Dans une série de remarquables travaux, MM. DEBRÉ, LAMY, SÉE et MALLARMÉ y ont particulièrement insisté.

» Il reste à déterminer les rapports exacts qui existent entre leucémie aiguë leucopénique et agranulocytose. Sans doute l'étiquette de faits de passage, de formes de transition entre les deux affections masque-t-elle surtout, comme le dit MALLARMÉ, l'embarras de ceux qui les observaient cliniquement et qui n'avaient pu avoir recours pour trancher le débat à la ponction du sternum. On peut toutefois se demander si ces deux processus ne sont pas malgré tout voisins et si l'empoisonnement progressif de la moelle osseuse ne réalise pas dans un premier stade une prolifération monstrueuse de cellules malades, caractéristique de la leucose aiguë, pour aboutir ensuite à la stérilisation définitive et à la mort de la moelle caractéristique de l'agranulocytose vraie. »

Après avoir ainsi traité les rapports existant entre l'agranulocytose et les états leucémiques, les auteurs précisent l'étiologie du cas qu'ils publient et posent la question des rapports possibles de cette hémopathie

avec la septicémie à streptocoques hémolytiques, décelée par l'hémoculture.

Le cas que ces auteurs cite fait partie d'une série de cas ayant pour caractères communs : intoxication benzolique, anémie grave. Ce que nous savons de l'action hémonocive du benzol rend non douteuse l'étiologie benzolique de tous ces cas et, par conséquent, de l'observation de leucose aiguë citée ici.

Ici les auteurs font la remarque suivante :

« Mais si l'on connaît bien les propriétés leucolytiques du benzol et l'aleucie hémorragique, par contre le rôle du benzol comme agent de leucémies n'est pas encore suffisamment mis en lumière. »

Les auteurs citent alors les expériences de LIGNAC.

Puis ils énumèrent huit cas de leucémies dues aux produits benzéniques, cités dans la littérature.

Le petit nombre de cas de leucémies d'une part et la leucose aiguë médullaire qu'ils ont constatée chez un leucopénique d'autre part inspirent à ces auteurs la réflexion suivante :

« Il semblerait donc au premier abord que la leucémie aiguë benzolique soit exceptionnelle. En réalité, nous la croyons beaucoup plus fréquente; nous pensons en effet que la leucose benzolique est souvent aleucémique, comme il en était pour notre malade, elle se dissimule alors sous le masque de l'aleucie hémorragique ; c'est ce dernier diagnostic que l'on porte si l'on néglige de pratiquer un myélogramme et si l'on se contente d'étudier chez les malades l'état du sang, reflet parfois infidèle de l'état des organes hématopoïétiques. »

Les auteurs signalent alors des faits expérimentaux et cliniques favorables à leur thèse. Dès 1907, SABRAZÈS provoque expérimentalement des réactions érythroblastiques et leucoblastiques de la moelle osseuse. ISRAEL et DUMAS signalent des myélocytes et même des myéloblastes dans le sang de leurs malades, « ce qui indique à tout le moins un effort régénérateur de la moelle osseuse ». Les auteurs citent également deux cas très intéressants de MALLARMÉ.

Arrêtons-nous un instant à ces deux cas que nous n'avons pas encore signalés.

MALLARMÉ est bien connu par ses travaux sur la ponction sternale et le myélogramme. Il eût été extraordinaire que cet auteur n'applique pas à l'intoxication benzolique un procédé d'investigation aussi précieux. Effectivement, étudiant les cas de deux malades atteints d'un syndrome hypogranulocytaire benzénique, MALLARMÉ pratique la ponction sternale et examine le myélogramme de ces derniers. Dans un cas, MALLARMÉ note une réaction érythroblastique de la moelle osseuse; dans l'autre cas, il signale une réaction érythroblastique et leucoblastique de la moelle osseuse.

MM. M. PERRIN, P. KISSEL et L. PIERQUIN concluent que les réactions leucosiques médullaires sont beaucoup moins rares que les cas extrêmes de leucémies aiguës. D'ailleurs ils ont obtenu, en étudiant la série de cas d'hémopathies benzoliques que nous signalons, une confirmation de ces idées.

Une dernière question est posée par les auteurs : Dans quelle mesure la septicémie à streptocoques

décélée par l'hémoculture a-t-elle pu intervenir dans la genèse de la dysplasie médullaire observée chez leur malade?

A ce propos, les auteurs signalent des observations antérieures de leucémies avec septicémie associée, septicémies à microbes divers; les mêmes constatations ont été faites dans l'agranulocytose.

Les auteurs ajoutent :

« Tous ces faits ont fourni les éléments de la discussion qui se poursuit encore sur les rapports des infections et de l'agranulocytose. »

Citons entièrement la discussion faite par MM. M. PERRIN, P. KISSEL et L. PIERQUIN :

« Nous pensons aussi que dans notre cas, tout au moins, la septicémie streptococcique n'a joué qu'un rôle secondaire; apparue au terme de l'évolution, elle est la conséquence de la maladie du sang, bien loin d'en être la cause même adjuvante.

» L'altération médullaire-leucosique ou agranulocytaire n'empêche-t-elle pas la formation des polynucléaires adultes et, par là, ne supprime-t-elle point les défenses de l'organisme? Cette déficience permet la pullulation locale et même le passage dans le sang de microbes dont la variété même et la banalité excluent la possibilité d'un rôle spécifique. »

Nous venons de signaler l'essentiel des travaux de MM. PERRIN, P. KISSEL et L. PIERQUIN concernant l'intoxication benzolique et plus particulièrement la réaction leucosique médullaire au cours des hémopathies benzoliques.

L'observation de leucose aiguë benzolique de ces auteurs montre la réunion de la leucopénie portant surtout sur les polynucléaires, de la leucoblastose médullaire et d'une infection, une septicémie à streptocoques. D'autres part, d'autres cas présentant des réactions médullaires atténuées sont également signalés.

Retenons en particulier la nécessité de la pratique de la ponction sternale et de l'étude du myélogramme dans les hémopathies benzoliques ; la contradiction fréquente entre la leucopénie et l'agranulocytose sanguines d'une part et la prolifération médullaire d'autre part ; la moindre résistance aux infections présentée par les sujets atteints d'hémopathie benzolique.

**

L'étude de cette période de notre historique, période actuelle, nous pousse à fixer notre attention tout particulièrement sur l'état de la moelle osseuse durant la vie des malades atteints par les produits benzéniques.

Les travaux de MM. A. TZANCK, A. DREYFUSS et M. JAIS, ceux de MALLARMÉ, ceux de MM. M. PERRIN, P. KISSEL et L. PIERQUIN illustrent d'une façon saisissante la possibilité de cas de leucémies qui ne font pas leur preuve dans le sang, de leucémies camouflées, de leucémies aleucémiques, de leucoblastoses médullaires évoluant sous le masque de la leucopénie sanguine.

Les timides remarques des périodes précédentes, signalant une réaction médullaire inattendue, por-

taient sur l'autopsie; la ponction sternale et le myélogramme permettent des renseignements précieux au cours de la maladie.

Les observations des auteurs précédents sont du point de vue des proliférations médullaires, beaucoup plus nettes et plus complètes que les rares observations de ce genre de la période antérieure.

L'étude de cette période, non seulement attire notre attention sur la nécessité de la ponction sternale et du myélogramme, mais pose plusieurs questions.

Résumons cette étude brièvement :

1° Nécessité de la pratique de la ponction sternale et de l'étude du myélogramme au cours des hémopathies benzoliques.

2° Lorsqu'une prolifération médullaire est constatée, alors que l'état du sang s'avère leucopénique, s'agit-il d'une réaction médullaire ou d'une crypto-leucémie au sens où l'entend P.-Emile WEIL?

3° Quels sont les rapports entre l'agranulocytose, les états leucosiques et les leucémies?

4° Quels sont les rapports entre leucémies et septicémies, entre leucoses leucopéniques et septicémies?

En tout cas, nécessité d'une hémoculture, les sujets atteints d'hémopathie benzolique étant sensibles aux infections.

5° Nous savons l'importance de la dose de toxique absorbée, les grosses doses donnant anémie et leucopénie, les petites doses donnant des leucémies. Y a-t-il également une question de doses lorsque le syndrome

constaté est leucopénique mais s'accompagne d'une prolifération médullaire?

Nous savons, grâce aux expériences de LIGNAC, que les petites doses de benzol sont capables de provoquer, tantôt des leucémies, tantôt des états leucosiques sans leucémie sanguine. Nous avons également, toujours grâce aux expériences de LIGNAC, combien il est difficile de se cantonner expérimentalement dans les petites doses.

Il faut tenir compte également du facteur individuel : âge, sexe, affections antérieures, « terrain hématique » : Si les doses fortes de benzol provoquent, chez tout individu, une granulocytopénie avec aplasie médullaire, par contre les doses capables de provoquer à la fois leucopénie et leucose aleucémique varient avec chaque individu et il n'est pas prouvé que tous soient susceptibles de présenter cette forme d'hémopathie; les doses capables de provoquer une leucose aleucémique sont des doses faibles; les petites doses peuvent provoquer des leucémies, mais la notion des petites doses varie avec les sujets soumis à l'intoxication.

Aperçu général

portant sur l'ensemble de notre historique

Nous ne résumerons pas tout notre historique, ce qui nous entraînerait à de nombreuses redites.

L'action hématologique des produits benzéniques est certaine. Elle varie suivant les doses réellement absorbées, et ceci en fonction du temps; il entre éga-

lement en jeu un facteur de susceptibilité individuelle. On peut dire, en simplifiant au maximum le problème, que les petites doses sont leucémigènes, alors que les grosses doses entraînent anémie et leucopénie. Il semble que l'action sur les plaquettes soit une action analogue à celle qui se manifeste sur les globules rouges et sur les leucocytes.

La ponction sternale, suivie d'un myélogramme, peut révéler des leucoblastoses médullaires inattendues.

Non seulement il arrive que la leucoblastose médullaire vienne contredire l'agranulocytose sanguine souvent constatée, mais une septicémie vient parfois se greffer sur le syndrome hématologique.

Nous trouvons dans la littérature médicale de nombreux cas d'anémie et leucopénie, dus aux produits benzoliques, mais nous enregistrons aussi, ce qui est le sujet de cette thèse, des leucémies typiques et des leucoblastoses médullaires aleucémiques. Ces dernières s'avèreront d'autant plus nombreuses que la ponction sternale et le myélogramme seront plus souvent pratiqués.

Jusqu'à ce jour, on ne cite, ni cliniquement, ni expérimentalement, aucun cas de leucémie ou d'état leucémique dû au benzène pur, mais des cas dus à la benzine ou au benzol.

Rappelons les cas de leucémies et d'états leucémiques, que nous avons trouvés dans la littérature médicale.

Nous avons signalé, d'une part, sept cas de leucémies classiques décelables dans le sang : le cas de

P. DELORE et J. BORCOMANO, celui de P.-Emile WEIL, celui de FALCONER, les trois cas de J. SABRAZÈS, J. BIDEAU et P. GLAUNÈS, le cas de SHÖFFER, MIKULOWSKI et ERSA; ce dernier cas est celui d'une leucémie tardive dont l'origine benzolique n'est pas absolument démontrée.

Nous avons aussi signalé cinq cas de prolifération médullaire sans leucémie sanguine : celui de FITZHUGUES et COMROE, celui de DOMARUS, celui de A. TZANCK, A. DREYFUSS et M. JAIS, celui de MALLARMÉ, celui plus récent et compliqué de streptococcie de MM. M. PERRIN, P. KISSEL et L. PIERQUIN. La ponction sternale a été pratiquée sauf dans les deux premiers de ces cas.

Nous signalons également un cas de leucémie gastro-intestinale de MARTLAND, sans leucémie sanguine.

Au total, treize cas. Nous sommes loin de la thèse de BORCOMANO, où un seul cas pouvait être relaté.

De plus, nous avons signalé des cas où sont notées des cellules immaturées dans le sang sans que soit prononcé le mot leucémie, en particulier l'observation de CLERC, DESCHAMPS et STIEFFEL.

Des cas moins typiques pourraient aussi attirer l'attention. Tel est le cas de subleucémie de S. LEBLOND.

Des cas d'intoxication chronique par le benzol publiés auraient certainement allongé notre liste si la ponction sternale et l'étude du myélogramme avaient été pratiquées.

Nous avons vu, au cours de cet historique, que cer-

tains auteurs considéraient le sexe féminin comme étant plus sensible à l'intoxication benzolique que le masculin. Cette opinion n'est plus vraie si l'on ne considère que la leucémie benzolique : presque tous les cas signalés en clinique se sont produits chez des hommes; du point de vue expérimental, le nombre des souris blanches mâles ayant présenté des leucémies ou des états leucémiques est plus grand que le nombre des souris blanches femelles ayant présenté ces mêmes syndromes. Il semble donc qu'une leucémie benzolique apparaît plus facilement dans le sexe masculin que dans le sexe féminin.

Nous avons terminé la première partie de cette thèse. Si l'existence de leucémies benzoliques ne posait pas nombre de questions, il nous suffirait de finir en citant *in-extenso* les principales observations, nous étant efforcé de donner dans cette première partie une idée d'ensemble suffisante et même ayant été entraîné déjà, au cours de cet exposé, à des commentaires et à des discussions. Mais l'importance du sujet appelle des développements que nous nous efforcerons d'écrire brièvement, après avoir consacré aux principales observations le prochain chapitre.

SECONDE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

OBSERVATIONS

Observation I

P. DELORE et J. BORGOMANO. — Leucémie aiguë au cours de l'intoxication benzénique. Sur l'origine toxique de certaines leucémies aiguës et leurs relations avec des anémies graves. *Journal de Médecine de Lyon*, 20 avril 1928. — *Thèse de Jean Borgomano*, observation VII.

M..., âgé de 41 ans, entre le 14 juillet 1927, salle R.-Lépine, avec un syndrome de purpura hémorragique qu'il attribue lui-même spontanément à une intoxication contractée dans une usine de produits pharmaceutiques de la banlieue lyonnaise où il est employé.

Il n'a aucun antécédent pathologique particulier; non marié; il nie la spécificité, mais avoue un certain degré d'éthylisme (deux litres de vin par jour).

Depuis quinze ans, il est employé dans la même usine de produits chimiques; depuis cinq ans, il travaille dans un atelier d'essorage de pyramidon avec de la benzine; ce travail s'effectue dans des conditions identiques à celles mentionnées plus haut pour le malade du Docteur CRÉMIEU; nous ne les répétons donc pas. Notre malade ajoute que le travail dans cet atelier est considéré

comme dangereux; ses camarades ne passent jamais plus d'un mois dans cet emploi.

En pleine santé apparente, il a été pris il y a un mois environ de douleurs à l'épigastre et dans l'hypocôndre droit et il aurait eu quelques vomissements hémorragiques. Le 1^{er} juillet, il commence à présenter de la stomatite et à cracher le sang. Le 5 juillet apparaissent des hémorragies sous-cutanées. Le 7 juillet, il se fait porter malade. A l'entrée, on se trouve devant un sujet très pâle, très abattu, dyspnéique, présentant un syndrome purpurique très complet. La peau est parsemée de pétéchies et d'ecchymoses très nombreuses. En outre, quelques hématomes, notamment à l'avant-bras gauche, infiltrent le tissu cellulaire sous-cutané. La face est bouffie, le menton parsemé d'ecchymoses, la partie supérieure du cou est déformée par de très grosses adénopathies sous-angulo-maxillaires.

La bouche est le siège d'une stomatite ulcéreuse et hémorragique intense; les gencives inférieures sont tuméfiées, fongueuses, ulcérées et saignantes. La muqueuse jugale et palatine est ecchymotique. Le malade rejette constamment une spume sanguinolente; l'haleine est très fétide.

Aux poumons et au cœur, on ne note rien d'anormal; le pouls est rapide, à 108, et régulier; la tension artérielle est à 11/8.

Le foie déborde de trois travers de doigt, il est très douloureux; on sent le pôle inférieur de la rate.

Le sujet est très abattu, prostré; il se plaint d'une céphalée légère; pas de raideur de la nuque, mais léger Kernig. Les réflexes tendineux et cutanés sont normaux.

L'examen des divers carrefours ganglionnaires montre des adénopathies multiples, sous forme de ganglions petits, durs, indolores, sans périadénite.

Depuis trois jours, la vue a baissé; les réactions pupillaires sont conservées.

Les grosses articulations sont légèrement douloureuses.

Les urines sont franchement sanglantes, très diminuées.

La température est à 37°.

Des examens de sang (Docteur VINCENT) sont aussitôt pratiqués pour élucider l'origine de ce syndrome purpurique.

Coagulation retardée (20 minutes).

Irrétractilité du caillot: pas de sérum transudé vingt-quatre heures après la prise de sang.

Dosage de l'hémoglobine (au Sahli): 70 %.

Numération globulaire: globules rouges (par mm³), 3.147.000; globules blancs (par mm³), 542.500.

Formule leucocytaire: lymphoblastes, 80 %; myélocytes neu-

trophiles, 8 %; myélocytes éosinophiles, 2 %; myélocytes basophiles, 1 %; polynucléaires neutrophiles, 6 %; lymphocytes, 3 %.

De plus, on rencontre quelques globules rouges nucléés, normoblastes pour la plupart.

Le diagnostic de leucémie aiguë ne fait donc aucun doute; d'ailleurs le tableau clinique et notamment la stomatite pseudo-scorbutique cadre complètement avec ce diagnostic.

Ponction lombaire : liquide limpide, sans tension (35 au Claude en position couchée).

Albumine : 0,20.

Cytologie : 60 éléments blancs par bande à la cellule de Nageotte.

Hémoculture négative (Docteur VINCENT).

Le surlendemain, l'état s'était considérablement aggravé : l'éruption purpurique est plus marquée encore, les ecchymoses plus nombreuses et plus larges; à la face interne du bras droit, l'une d'elles a l'étendue de deux travers de main. Les hématomes sont également plus nombreux; ils sont localisés aux membres sous forme de nodules sous-cutanées de la grosseur d'une noisette.

L'état de la bouche est saisissant; les gencives fongueuses et saignantes sont par endroits le siège de sphacèle; le voile du palais est violacé, on y voit une ulcération nécrotique; la base de la lnette est entourée d'une zone sphacélique. L'haleine est très fétide.

Le malade est de plus en plus prostré; par moment, il s'agite, angoissé, présentant de l'anhélation et une véritable soif d'air comme celle que l'on voit après les grandes hémorragies. Il n'y a pas eu de selle depuis l'entrée.

Les urines sont couleur jus de pruneaux : l'hématurie est presque pure; oligurie à 800 cc³.

La mort survient dans la matinée du 17 juillet, avec ascension thermique à 39°1.

Autopsie. — Poumons très congestionnés, pas de signe de tuberculose. Au cœur, rien à signaler, sauf de nombreuses hémorragies punctiformes sous le péricarde viscéral. La paroi interne de l'aorte a une teinte ecchymotique par suite de suffusions sous l'endartère. Léger épanchement péritonéal hémorragique.

Foie énorme présentant l'aspect du foie toxi-infectieux; teinte ardoisée; consistance molasse, le doigt s'y enfonce sans peine; à la coupe, le parenchyme est décoloré, jaune clair; on constate d'innombrables lacunes de désintégration dans ce foie dégénéré. Péritoine viscéral congestionné. Intestin légèrement météorisé. Rate grosse, grisâtre; diffuente.

Les reins sont gros, blanchâtres, œdémateux, se décapsulant

bien; leur coupe a une teinte jaunâtre uniforme au milieu de laquelle on a peine à reconnaître les pyramides; les bassinets sont remplis de sang.

L'ouverture du crâne montre la pie-mère très congestionnée. Le lobe frontal gauche est le siège d'un foyer hémorragique de la grosseur d'un œuf ayant l'aspect d'un ramollissement hémorragique. On retrouve dans le lobe occipital droit un foyer de ramollissement de couleur jaunâtre. Le reste des deux hémisphères est parsemé de très nombreux foyers hémorragiques siégeant aussi bien dans la substance blanche que dans la substance grise; certains ont la grosseur d'une noisette et même d'une noix.

Nous voyons qu'il s'agit, dans cette observation, d'une leucémie aiguë ayant pour origine certaine l'intoxication par un produit benzénique. L'autopsie a signalé de nombreux foyers hémorragiques.

Citons les remarques de J. SABRAZÈS et J. BIDEAU :

« Ces auteurs n'insistent pas sur la nature de cette leucémie. Elle n'est pas douteuse en tant que leucémie; elle prêterait à des contestations au sujet de l'étiquette. Les soi-disant lymphoblastes contrastent avec les nombreux myélocytes, n'étaient-ils pas des hémocyto-blastes, des leucoblastes, des myéloblastes? »

DELORE et BORGOMANO rappellent que, dans les leucémies chroniques traitées par la benzine cristallisable du codex, il y a eu des cas d'apparition de leucémie aiguë.

Sans revenir actuellement sur tout ce que nous avons mentionné déjà au sujet de l'observation et de la thèse de BORGOMANO, rappelons que ce dernier, frappé par l'analogie des symptômes trouvés chez les intoxiqués par les produits benzéniques, qu'il y ait leucopénie ou leucémie, attire très justement l'attention sur la possibilité, dans l'intoxication qui nous

intéresse, de leucémies aleucémiques. Nous savons que des observations ultérieures confirment l'idée de BORGOMANO, idée d'autant plus méritoire que cet auteur ne connaissait qu'un cas de leucémie benzénique.

Il nous reste à signaler dans quelles conditions travaillait le malade de BORGOMANO.

Il était affecté à l'extraction du pyramidon par essorage de sa dissolution dans la benzine. L'opération consistait à remplir une essoreuse d'un mélange semi-liquide de pyramidon et de benzine ; à mettre l'essoreuse en marche, à surveiller le fonctionnement de l'appareil, puis à le vider. Pendant ce travail, des vapeurs de benzine se dégageaient en petite quantité. Pendant le nettoyage de l'appareil, l'ouvrier soulevait le couvercle et raclait pendant un quart d'heure la pâte restée adhérente au treillis des parois ; l'inhalation des vapeurs de benzine est forte au moment de cette manipulation, qui se renouvelait quatre fois par jour.

Observation II

P.-Emile WEIL. — La leucémie post-benzolique.
*Communication à la Société Médicale des
Hôpitaux de Paris, séance du 5 février 1932.*

Une femme, G..., âgée de 62 ans, caoutchoutière, entre à l'hôpital le 13 novembre 1930 ; elle se sent fatiguée ; elle est anémiée, cela depuis deux ans environ. L'aggravation de ces troubles oblige la malade à cesser son travail.

Le début aurait été marqué par un ictère, sans douleurs du côté du foie. Sur ces entrefaites, une phlébite de la jambe droite

survenue sans cause apparente avait nécessité l'alitement pendant un mois. Un essoufflement progressif, des douleurs gastriques, de l'inappétence, un amaigrissement de 10 kilogrammes complètent le tableau pathologique.

On est en présence d'une malade au teint pâle, jaunâtre, au visage bouffi. Ballonnement abdominal sans circulation collatérale massive. Gros foie non bosselé, indolore au palper, atteignant la ligne ombilicale. Grosse rate débordant en bas la ligne transverse ombilicale, rate de consistance ferme. Pas de ganglions. Pouls à 110; tension 16/6. Rien à noter ni à l'examen du cœur, ni à l'analyse des urines. Poumons normaux. L'examen radiologique du tube digestif ne recèle rien de particulier. Système nerveux normal. B.W. négatif.

Hématologiquement : hémoglobine, 30; G.R., 1.080.000; V.G., 1,5; pas d'anisocytose, ni de poikilocytose; pas de globules rouges nucléés; plaquettes, 30.000 par millimètre cube.

G. B. : 25.000; poly. n., 60; l., 0,2; monocytes, 34; myélo. n., 40. Epreuve de Donath et Landsteiner négative. Pas d'hémolysines. Résistance globulaire : début de l'hémolyse à 0,36; fin de l'hémolyse à 0,24.

Le diagnostic est très difficile. On apprend que pendant la guerre cette femme a subi, à l'hôpital Saint-Louis, un traitement arséno-benzolique pendant deux mois pour des lésions cutanées. Depuis lors, elle n'a plus d'éruptions et n'a subi aucun autre traitement spécifique; le B.W. est négatif. Mais, fait plus important, cette femme a travaillé, jusqu'au moment de tomber malade, dans un atelier de caoutchouc et a manié pendant quinze ans de la benzine dont elle respirait les vapeurs. Elle ne s'est jamais alitée pendant tout ce temps.

Le 19 novembre, transfusion de 300 cc³ sans incidents. La malade ingère 250 grammes de foie cru par jour.

Le 25 novembre, l'anémie est un peu moindre; le nombre des globules blancs est à 21.600 par millimètre cube; poly. n., 45; métamyélo., 10; myélo. neutro., 8; promyélo., 2; myélo. baso., 6; lympho., 3; mono., 26.

Trois jours après, le nombre des globules blancs était à 68.000; polynucléés neutrophiles à 21 %; les myélocytes neutrophiles à 22 %; on trouvait des cellules indifférenciées (2 %). On pensa à une leucémie myéloïde ne s'extériorisant que tardivement. La radiothérapie amène une baisse des globules blancs sans bouleverser la formule leucocytaire.

Le 25 décembre, une transfusion de 250 cc³ est suivie d'un léger frisson; elle n'améliore pas la malade. On continue le traitement par le foie. On essaie une cure d'injections de novarsénobenzol à

la dose de 15 centigrammes chacune. Ces injections sont mal supportées. Le 5 janvier, le nombre des globules rouges est à 1.240.000; le taux de l'hémoglobine à 40; la valeur globulaire est de 1,6; globules blancs : 5.600 par millimètre cube, pourcentage : 1. poly. n. et métamyélo., 81; mono., 9; lympho., 9; myélo. neutro., 1 %.

La malade est très faible, de teint jaunâtre, s'alimente mal et vomit. On entend des râles aux bases pulmonaires. Les membres inférieurs sont œdématiés. Malgré neuf séances de radiothérapie, la rate a augmenté de volume.

Le 13 janvier : G.R., 1.060.000; hémoglobine, 30; V.G., 1,5; G.B., 21.208; l. poly. n., 92; éosino., 2; lympho., 3; mono., 1; myélocytes neutro., 2.

La malade s'affaiblit de plus en plus et a des vomissements incoercibles; elle succombe le 16 janvier 1931.

A l'autopsie, rate pesant 670 grammes; capsule épaissie, blanchâtre. Forme et consistance de l'organe normales. Le foie est muscade et semble gras; il pèse 1.650 grammes. Pas d'adénopathies; rien à signaler dans les différents viscères; pas de tuberculose. La rate et la moelle osseuse présentent des lésions de leucémie myélogène. Le tissu de la moelle osseuse montre peu de globules rouges; les éléments blancs sont pour la plupart, dit l'auteur, de grandes cellules mononucléées, à gros noyau vésiculeux, clair, avec nucléoles et peu de protoplasma non granuleux coloré par les couleurs basiques. Plus rares sont les myélocytes granuleux neutrophiles; les éosinophiles sont exceptionnels. Par contre, grande quantité de mégacaryocytes très polymorphes d'aspect, de volume et de noyau.

La rate a perdu sa structure normale : on retrouve la capsule épaissie, les vaisseaux, mais autour de ceux-ci c'est à peine si l'on peut deviner des traces de follicules de Malpighi. La pulpe est uniformément constituée par une nappe cellulaire et on ne retrouve plus les cordons de Billroth et les sinus veineux. La pulpe est formée par ces mêmes cellules mononucléées, de type embryonnaire, de rares myélocytes neutrophiles, de rares mégacaryocytes, tout cela entouré d'un réticulum net. Dans le rein et le foie, pas de myélomes; le foie, très malade, est atteint d'une importante dégénérescence graisseuse.

Il s'agit d'une leucémie myéloïde à évolution sub-aiguë, accompagnée d'une anémie aplastique.

Cette fois la moelle osseuse a été examinée à l'autopsie. A ce propos, MM. J. SABRAZÈS et J. BIDEAU

font remarquer que l'auteur ne dit pas quel segment de moelle osseuse il a examiné.

Une syphilis ancienne vient compliquer la situation. Il semble bien que cette affection n'ait ici qu'une action favorisante, diminuant la résistance de la malade et modifiant le terrain dans le sens d'une réceptivité plus grande aux affections. D'ailleurs le B-W est négatif.

L'origine de cette leucémie doit être rapportée à l'intoxication par un produit benzénique. Dans le cas qui nous occupe, ce produit est étiqueté benzine tout comme dans l'observation de BORGOMANO, mais, dans ces deux cas, aucune analyse chimique du toxique n'a été faite. Or nous savons que les termes benzine et benzol sont, en pratique, souvent employés l'un pour l'autre. L'analyse de prétendues benzines commerciales n'a-t-elle pas montré qu'elles contenaient une forte proportion de benzol?

Quoiqu'il en soit, nous enregistrons ce deuxième cas de leucémie due à l'intoxication par un produit benzénique.

M. P.-Emile WEIL, dans cette communication où il publie le cas de leucémie que nous venons de citer, le discute et traite quelques-unes des questions qui se posent à son sujet.

L'auteur souligne le caractère anormal de cette leucémie et l'anémie aplastique qui l'accompagnait.

Il invoque l'étiologie benzolique, rapproche son cas de celui de BORGOMANO, ce dernier ayant une marche aiguë (début apparent le 1^{er} juillet 1927, mort le 17 juillet), celui de M. P.-Emile WEIL ayant une

évolution plus lente (du 13 novembre 1930 au 16 janvier 1931).

Cet auteur rapproche ces cas de leucémies benzoliques de ceux dus aux substances radio-actives. L'apparition de la leucémie a été précédée d'un temps très long d'imprégnation benzolique, cinq à quinze ans. Les états anémiques ou hémorragipares surviennent en général après quelques semaines ou quelques mois d'intoxication benzolique. Il en est de même lorsqu'il s'agit de l'action des corps radio-actifs. La leucémie n'apparaît que très longtemps après un faible rayonnement ; c'est alors un accident professionnel plutôt qu'un accident thérapeutique. L'absorption de benzine du malade de M. P.-Emile WEIL ne fut, au dire de l'auteur, jamais massive mais continue.

Une bonne ventilation, l'aspiration des vapeurs toxiques (conditions qui ne sont pas toujours réalisées) évitent aux ouvriers d'être victimes d'intoxication. M. P.-Emile WEIL préconise le port d'un masque. Cet auteur insiste sur la nécessité d'un contrôle hématologique à l'entrée de l'ouvrier, afin d'éliminer les sujets sensibles et, dès l'apparition de symptômes anémiques ou hémorragiques, afin d'éliminer les sujets manifestant des signes d'intolérance. Aux Etats-Unis, en Allemagne, ce contrôle est depuis longtemps exercé.

Telle est la communication de M. P.-Emile WEIL.

Observation III

FALCONER. — Septembre 1933. *American Journal of Medical Sciences*. Cité par J. SABRAZÈS et J. BIDEAU. *Gazette hebdomadaire des Sciences Médicales de Bordeaux*, 58^e année, n^o 25.

Il s'agit d'un homme âgé de 58 ans qui, en mai 1921, était employé dans une usine où il manipulait du caoutchouc dont on faisait des solutions dans le benzol. Il était donc exposé à respirer des vapeurs toxiques. Il travaillait à l'usine depuis un certain temps.

Le premier examen, en mai 1924, permit de constater un état de faiblesse, d'oppression et des maux de tête. La faiblesse alla en s'accroissant, se manifestant surtout dans les membres. On notait de la pâleur des traits. Des agents médicamenteux à base de fer furent prescrits. Cet homme avait eu de la fièvre et des frissons durant deux semaines, une première fois huit ans et une seconde fois cinq ans avant la maladie actuelle. L'examen du sang accusait une baisse de l'hémoglobine (50 %); globules rouges : 1.530.000; globules blancs : 8.100 par millimètre cube; les rapports leucocytaires dénotaient une légère lymphocytose. Plaquettes : 68.000. FALCONER avait eu l'occasion d'observer quatre cas semblables d'intoxication benzolique, s'étant accompagnés des mêmes symptômes.

Ce malade, quelques semaines après ce premier examen, fut pris d'épistaxis; les globules rouges et les globules blancs diminuèrent de nombre. On fit des injections de cacodylate de soude par voie veineuse. En janvier 1926, l'anémie s'accroît; le nombre des plaquettes est de 116.000 par millimètre cube.

Le 19 mars 1926, la leucocytose est à 13.200 par millimètre cube. Les rapports leucocytaires donnent les valeurs suivantes : l. poly. n., 36; éosino., 1; lympho., 56; mono., 6; myélo. n., 1. En 1926, se déroule une leucémie lymphogène, en décembre de cette année; on compte 108.300 globules blancs par millimètre cube; pourcentage : l. poly. n., 4; lympho., 92; lymphoblastes, 3; myélocytes neutrophiles, 1.

Le taux de l'hémoglobine est de 39 %; le nombre des globules rouges de 1.520.000 par millimètre cube. Cet homme a succombé le 16 février 1927.

L'auteur donne un tableau des examens du sang. Rélevons, en 1924-1925, plusieurs fois de la leucopénie à 3.000, 4.000-5.000 et, à partir de 1926, on constate une augmentation progressive des blanches jusqu'à 140.000 par millimètre cube. Le pourcentage des lymphocytes est de plus en plus élevé. La baisse corrélative des polynucléaires va jusqu'à 2 %. Le nombre des plaquettes tombe à 34.000 par millimètre cube.

L'autopsie montra un tableau de syndrome hémorragique. On relevait un semis de pétéchies sur le péricarde et l'endocarde. On notait des lésions de broncho-pneumonie. Le foie, la rate étaient augmentés de volume; la rate pesait 290 grammes. L'examen histologique des divers organes hématopoïétiques, y compris la moelle osseuse, révélait partout un tableau classique de leucémie lymphogène (transformation lymphadénoïde).

Il s'agit donc d'une leucémie lymphogène d'origine benzolique. Nous avons vu au cours de l'historique que le benzol agit en général sur les éléments granuleux myéloïdes, mais qu'il peut agir, quoique moins fréquemment, sur la série lymphoïde.

A la lumière des faits expérimentaux, FALCONER considère le benzol comme un agent irritant et destructeur du système hématopoïétique; si la balance penche du côté de la production, une leucémie peut en résulter.

Nous avons vu que l'auteur de l'observation précédente mentionne que son malade avait une hypertrophie amygdalienne et était de type lymphatique. Le tempérament expliquerait donc la réponse de l'organisme; nous sommes cette fois en présence d'une leucémie lymphogène. D'où l'importance du tempérament, de la susceptibilité individuelle.

Observation IV

J. SABRAZÈS et J. BIDEAU. — Leucémie myéloïde chronique chez un graisseur de machines. Les huiles de graissage contenant du benzol comme agents possibles d'états leucémiques. *Gazette Hebdomadaire des Sciences Médicales de Bordeaux*, 30 mai 1937, n° 22.

Jou... R., âgé de 20 ans, employé dans une fabrique de papier, nous est adressé à la Fondation Bergonié, le 25 juin 1935.

Le 27 avril de cette année, au cours de son travail, cet homme ressent un violent point de côté, dans la région du flanc gauche. Il remarque à ce niveau, une volumineuse grosseur de consistance dure, douloureuse, qui lui parut s'être développée rapidement. Le médecin de la localité, immédiatement consulté, fait conduire ce jeune homme à une clinique d'une ville voisine. L'application de compresses chaudes *loco dolenti* produit une amélioration temporaire. Un examen du sang est pratiqué. On pense à une leucémie avec grosse rate.

Le malade revient chez lui; son état reste stationnaire. On institue un traitement par le benzène, administré dans du lait : 20 gouttes pendant cinq jours, puis 10 gouttes aux principaux repas. On cesse ce traitement pendant huit jours et on le reprend à raison de 20 gouttes trois fois par jour. Le traitement occasionnait de violentes coliques.

L'examen que nous avons fait de ce malade et de son sang, dès son arrivée à Bordeaux, nous a fait porter le diagnostic de leucémie myéloïde chronique. La profession de cet homme nous a conduit à penser qu'il y avait là, probablement, un facteur à considérer dans l'étiologie de la leucémie. Nous verrons pourquoi.

Le malade est en effet, depuis trois ans, graisseur de machines dans une fabrique de papier. Nous nous sommes enquis des huiles employées pour le graissage à l'usine. Nous en reparlerons après un exposé des diverses huiles de graissage et après avoir rappelé ce que l'on sait déjà des hémopathies imputables au benzol et à ses dérivés.

Ce jeune homme avait les mains et le visage constamment maculés par les produits de graissage. Il nettoyait ses mains au

savon; son travail était, en outre, assez pénible en raison du transport dans le magasin de rouleaux de papier, fort lourds (de 50 à 80 kgr.). Il portait ainsi un grand nombre de rouleaux par jour.

Ceci dit, examinons les antécédents. Ce garçon a eu, le 28 février 1932, une congestion pulmonaire qui a évolué en vingt-huit jours, sans s'accompagner de crachats sanguinolents. Elle est apparue après un gros rhume.

Il n'accuse aucune hypertrophie ganglionnaire dans l'enfance. Il s'enrhumait fréquemment, plusieurs fois chaque hiver.

L'avulsion d'une dent gâtée a été pratiquée il y a cinq à six mois, sans incidents hémorragiques.

Au cours de l'été 1934, il a beaucoup saigné du nez : environ trois fois par semaine; il aurait eu ainsi une cinquantaine d'épistaxis, tantôt de la narine droite, tantôt de la narine gauche. Aucune cautérisation n'a été effectuée. Pas de purpura.

Antécédents familiaux. — Père vivant, bien portant. Mère morte le 8 février 1934, à l'âge de 48 ans, d'un cancer de l'estomac qui a évolué en huit mois.

Au moment de son entrée, nous apprenons que cet homme a perdu 7 kilogrammes de son poids. Il se plaint d'anorexie, de faiblesse, de somnolence, d'un peu de pollakiurie. Pas de douleurs sauf une gêne dans la région abdominale, gêne devenant pénible après les repas.

Son teint est blafard; ses muqueuses sont décolorées. Pas de fièvre.

Nous constatons que la *rate* est très volumineuse. Elle descend jusqu'à trois travers de doigt au-dessus du pubis; elle occupe tout l'hypocondre gauche et dépasse un peu vers la ligne médiane.

Le foie n'est pas augmenté de volume.

On trouve de très nombreux ganglions inguinaux. Il existe aussi d'assez volumineux ganglions axillaires de la grosseur d'avelines, surtout à gauche. On note la présence d'un ganglion sus-épitrochléen très appréciable.

Le sternum est douloureux à la pression.

Léger œdème pré tibial.

L'examen du cœur et des poumons ne révèle rien de notable.

L'examen du sang donne les résultats suivants : hémoglobine, 65 %; globules rouges, 2.700.000 par millimètre cube; globules blancs, 400.000 par millimètre cube; taux des plaquettes plutôt diminué qu'augmenté. Hématies granuleuses, 1 sur 400.

Le pourcentage des globules blancs est le suivant : lymphocytes, 1 %; monocytes, 2 %; l. poly. neutro., 58 %; l. poly. éosino., 1 %;

mastzellen, 6 %; métamyélocytes neutro., 9 %; myélocytes éosino., 7 %; myélocytes neutro., 9 %; myéloblastes proneuro., 3 %; myéloblastes prééosino., 3 %; hémocytoblastes, 1 %; valeur nucléaire des neutro., 159; image d'Arneth, I/55, II/33, III/10, IV/2; indice de Velez, + 58; examen de l'urine, albumine, 1 gr. 10 par litre. Rien d'autre à signaler.

Un traitement radiothérapique est institué le 27 juin 1935, sous forme d'irradiations spléniques à 300.000 volts. Dose : 1.200 r. en deux champs.

Le 24 juillet 1935, en fin de traitement, l'examen du sang donne les résultats suivants : hémoglobine, 75 %; globules rouges, 3.100.000 par millimètre cube; globules blancs, 15.000; lymphocytes, 4 %; monocytes, 3 %; l. poly. neutro., 80 %; l. poly. éosino., 2 %; mastzellen, 7 %; myéloblastes proneuro., 1 %; métamyélocytes neutro., 2 %; cellules de Rieder, 1 %; valeur nucléaire, 264; image d'Arneth, I/14, II/30, III/35, IV/20, V/1; Vélez, — 8. Exéat le 26 juillet 1935.

Le 5 juin 1936, le malade revient à la Fondation Bergonié, pour une deuxième poussée d'hypertrophie splénique nécessitant un nouveau traitement radiothérapique. Cliniquement, le volume de la rate est à peu près semblable à celui qui avait été constaté l'an dernier avant le traitement.

Examen du sang : hémoglobine, 90 %; globules rouges, 3.225.000 par millimètre cube; globules blancs, 172.360 par millimètre cube.

Formule leucocytaire : lymphocytes, 7 %; monocytes, 4 %; poly. neutro., 55 %; poly. éosino., 5 %; mastzellen, 3 %; promyélocytes n., 2 %; myélocytes neutro., 14 %; métamyélocytes, 3 %; myélocytes éosino., 4 %; métamyélocytes éosino., 2 %; mastmyélocyte, 1 %.

Huit séances de radiothérapie de la région splénique, instituées le 8 juin 1936, prennent fin le 20 juin 1936.

A ce moment, le taux des leucocytes est tombé à 7.500 par millimètre cube, et la formule leucocytaire est redevenue à peu près normale.

L'état général est bien meilleur.

Exéat le 27 juin 1936.

Le malade, revu en consultation, le 11 mars 1937, présente un taux de leucocytes aux environs de 40.000 par millimètre cube.

On lui conseille alors de se confier à un chirurgien pour ablation de la rate, l'expérience ayant montré, contrairement aux idées régnantes, que la splénectomie, qui n'exclut pas les autres modes de traitement, donne des survies plus longues que les simples traitements par les radiations.

« En résumé, ce jeune homme, sans antécédents appréciables, est atteint de leucémie myéloïde. »

Dans le même article, MM. J. SABRAZÈS et J. BIDEAU rappellent la toxicité des produits benzéniques à l'origine de syndromes contradictoires. Ils comparent cette action à celle des corps radio-actifs. « Comme les radiations de RÖNTGEN qui peuvent conduire à la leucémie ceux qui les manipulent, alors qu'elles sont aussi un agent de traitement de cette maladie, le benzène peut se révéler leucémigène dans les milieux industriels où on le manipule et où ses vapeurs se répandent et, cependant, il s'avère, à des doses déterminées, prises par la voie digestive, actif contre les leucémies. Il s'agit de rémissions et non de guérison. »

Rappelons succinctement les considérations qui suivent sur le danger présenté par les huiles de graissage.

« Il n'est pas douteux que le benzène et ses homologues se rencontrent isolément dans l'huile minérale et souvent en quantité notable (Richard ASCHER), de même que dans les produits extraits des schistes, lignites, houilles et matières analogues.

» Presque toutes les huiles de graissage (99 %) que l'on trouve dans le commerce contiennent de fortes traces de benzène. Les huiles légères, telles que l'huile d'automobile, en contiennent le moins (mais elles en renferment certainement un peu). Aucun fabricant ne l'avouera. Les garagistes n'en savent rien. L'analyse seule le dirait.

» Plus les huiles sont lourdes, plus elles contiennent de benzène, parce qu'elles sont moins raffinées. »

On trouve des produits benzéniques dans les huiles de graissage pour les trois raisons suivantes :

1° *Raffinage*. — Il faut récupérer le solvant par redistillation des huiles. Ce raffinage est souvent incomplet parce que trop onéreux.

On fabrique de plus en plus des huiles de graissage de basse classe à partir des goudrons de houille et de la lignite. Ces huiles sont mélangées à des huiles de pétrole.

2° *Falsification*. — Le benzène est employé comme produit de falsification des huiles de graissage :

a) parce qu'il fluidifie;

b) parce qu'il dissout les asphaltes.

3° « La loi impose aux usines à gaz d'éclairage de débenzoler le gaz. *Il reste donc des résidus sous forme de goudrons de houille dont on extrait des huiles de graissage, des benzols, des formols.* Les fabricants livrent ces huiles, soit pures — notamment pour les nettoyages et graissages grossiers — soit mélangées à des huiles de pétrole. »

Aucune loi ne réglemente la teneur en benzène des huiles de graissage. La marine militaire exige que les huiles de graissage qui lui sont livrées ne contiennent pas d'huiles de goudron, leur présence étant décélée par la caractérisation des phénols.

L'essence elle-même contient du benzène jusqu'à un taux de 35 %.

« Il y aurait lieu, et c'est la conclusion qui se dégage de ce que nous venons de dire, d'exercer une surveillance rigoureuse sur les huiles de graissage, en

ce qui concerne leur teneur en carbures benzéniques. La manipulation des produits de ce genre pourrait prédisposer certains sujets aux hémopathies-anémies aplastiques, thrombopénie, agranulocytose et aussi aux leucémies. »

Nous venons de citer *in extenso* une observation de MM. J. SABRAZÈS et J. BIDEAU et de résumer la discussion qui l'accompagne.

Il s'agit d'une leucémie myélogène chronique d'origine benzolique.

Observation V

J. SABRAZÈS, J. BIDEAU et P. GLAUNÈS. — Nouveau cas de leucémie benzolique. *Gazette Hebdomadaire des Sciences Médicales de Bordeaux*, n° 46, 14 novembre 1937.

H. G..., âgé de 56 ans, patron d'un garage d'automobiles dans une localité de la Charente, tourneur-mécanicien depuis son adolescence, nous est adressé en consultation le 9 février 1935.

Cet homme raconte qu'il a présenté, il y a trois ans, quelques accès de fièvre, avec température s'élevant parfois à 40° le soir. Il prenait des cachets d'aspirine qui lui causaient des transpirations profuses. En outre, il s'affaiblissait, perdait l'appétit et maigrissait.

Originaire de la région parisienne, il alla à Paris, au mois d'octobre 1932, consulter un médecin qui le trouva porteur d'une masse abdominale non douloureuse qu'il ne put exactement définir. Il s'agissait en réalité d'une grosse rate, du volume d'une tête d'enfant, comme le montra l'examen pratiqué à l'hôpital Lariboisière, où fut admis notre malade. La réaction de Bordet-Wassermann était négative. L'examen du sang révéla une augmentation considérable des globules blancs, dépassant 100.000 par millimètre cube. La pression du sternum était douloureuse. On ne constata

pas, à ce moment, la présence de ganglions hypertrophiés. Le diagnostic de leucémie myéloïde fut posé et un traitement radiothérapique, comportant vingt et une séances d'un quart d'heure chacune, limité à la seule région splénique, fut institué. A partir de la seizième séance, le volume de la rate avait fortement diminué. Après ce traitement, le malade se crut guéri; il recommença à travailler dans son garage, mais fut soumis à une surveillance médicale étroite et revu tous les deux mois.

En février 1934, après un laps de temps relativement long de guérison quasi apparente, sans avoir présenté de pétéchies, d'hémorragies, d'hypertrophie ganglionnaire, de phénomènes douloureux, il a une nouvelle augmentation de volume de la rate. Cette grosse rate s'accompagna, comme précédemment, d'anorexie et d'asthénie. Hospitalisé à nouveau à Paris, le malade fut soumis à une série de trente séances de radiothérapie de la région splénique. Mais ce traitement, d'une durée totale de trois mois et demi, ne fut pas suivi de la même diminution de volume de la rate que la première fois. Cet homme put néanmoins reprendre ses occupations habituelles, mais au bout de deux mois la rate, augmentant rapidement de volume, était devenue énorme au mois d'août; elle était le siège de douleurs en coup de poignard, qui survenaient à l'occasion des mouvements. Le malade, dans la nécessité de garder le lit, présenta de la tachycardie, de l'essoufflement. Il n'accusa pas de coliques, ni de diarrhée. Des séances de radiothérapie (trente séances) furent prescrites. Après la troisième séance, la rate diminua beaucoup de volume et le traitement fut continué jusqu'au 14 décembre 1934.

Voici les résultats de l'examen du sang, pratiqué au cours de ce dernier traitement, dans la localité voisine du garage d'automobiles de cet homme :

Taux d'hémoglobine, 90 %; globules rouges, 4.247.000 par millimètre cube; globules blancs, 133.000.

Dans le laboratoire où fut effectué cet examen, les particularités relatives aux globules blancs, signalées dans le protocole, furent les suivantes :

Lymphocytes et petits monocytes, 18 %; poly. neutro. à deux lobes de noyau, 17 %; poly. neutro. à noyaux plus nombreux, 43 %; myélocytes neutro., 19 %; myélocytes éosino., 3 %.

On trouva des hématies nucléées, mais en petit nombre. Puis, le malade suivit un traitement à base de benzol purifié, pris dans un peu de lait, pendant cinq jours durant lesquels la radiothérapie n'intervenait plus. Cela fit baisser considérablement le nombre des globules blancs. Un nouvel examen du sang fut pratiqué au cours de cette période (14 décembre 1934) :

Taux d'hémoglobine, 90 %; globules rouges, 4.557.000 par millimètre cube; globules blancs, 7.320; lymphocytes, 9 %; petits mono., 6 %; mono. à noyau lobé, 71 %; poly. neutro., 7 %; myélocytes neutro., 1 %; mastmyélocytes, 6 %.

On donne ensuite à cet homme 30 gouttes de benzol en plus de celles qu'il prenait déjà, échelonnées dans le courant de la journée, soit 90 gouttes par jour. On cessa ce traitement au bout de quinze jours. (Cela se passait avant l'examen que nous avons fait de ce malade, et nous ne nous portons pas garants de l'authentification exacte des cellules sanguines.)

Le nombre des globules blancs s'est donc abaissé; la rate a diminué de volume, à tel point que la question d'une splénectomie éventuelle fut posée.

Les forces redevenues à peu près normales, le malade recommença à travailler jusqu'en 1935, époque à laquelle une nouvelle poussée splénique douloureuse imposa la reprise de la radiothérapie à raison de deux séances par semaine, sans interruption, jusqu'à l'entrée de cet homme à l'hôpital, le 17 mai 1935.

Un examen du sang, pratiqué le 1^{er} mai 1935, par le Docteur DUPUY, de Civray (Vienne), donne les résultats suivants :

Taux d'hémoglobine, 90 %; globules rouges, 3.765.000 par millimètre cube; globules blancs, 24.800 par millimètre cube; myélocytes neutro., 14 %; poly. neutro., 47 %; mastmyélocytes, 9 %; lympho., 6 %; petits mono., 7 %; grands mono., 5 %; mono. à noyau lobé et leucocytes qualifiés de binucléés, 12 %; présence de globules rouges nucléés.

Examen du 9 février 1935.

Antécédents héréditaires. — Le père, menuisier, est mort alcoolique à l'âge de 55 ans.

La mère est décédée à 70 ans. A la suite d'une paralysie, elle avait eu, à plusieurs reprises, des troubles mentaux et avait été placée dans un asile d'aliénés.

Un frère du malade est mort d'une affection cardiaque à l'âge de 9 ans. Une sœur a succombé à 75 ans; elle était cardiaque depuis l'âge de 30 ans. Une sœur vivante, âgée de 55 ans, serait éthylique.

Antécédents personnels. — Son enfance n'a pas été malade. Il signale seulement qu'à l'âge de 6 ans, une hypertrophie des amygdales, soignée d'abord par des pointes de feu, a nécessité l'ablation des deux amygdales. Pas d'adénopathie. Il a fait son service militaire en France. Pendant la guerre, il a été mobilisé. Il n'est jamais allé aux colonies. On ne relève pas de maladies vénériennes dans ses antécédents (Bordet-Wassermann négatif). Très

vigoureux, il s'est bien porté jusqu'à l'âge de 53 ans. Sa femme n'a pas eu d'enfant, n'a pas fait de fausses couches. Elle a succombé, en 1924, à une tuberculose pulmonaire. Le malade a vécu, pendant vingt ans avec elle et l'a soignée durant quinze ans. Ausculté lui-même à plusieurs reprises, il aurait été reconnu indemne de tuberculose. Il n'accuse pas d'habitudes alcooliques. Il n'a pas été atteint de fracture, ni de fortes contusions. Signalons toutefois que, pendant la guerre, une pièce de plateau de tour a dérapé, lui causant une légère contusion de la région frontale.

Il a été opéré, en 1925, d'une sorte de panaris ostéomyélique de la phalange du pouce gauche.

En 1932, une ostéomyélite de la phalangette de l'auriculaire droit a nécessité la désarticulation de cette phalangette.

Les dents, sont en très mauvais état depuis l'âge de 25 ans. Il en a fait extraire, mais quelques-unes sont encore très mal en point.

Cet homme a beaucoup travaillé la fonte. Il a toujours respiré des vapeurs de benzol dans des milieux considérés comme exposant à cette intoxication. Il travaillait dans des garages et dans des ateliers de réparation, manipulant du cuivre, du bronze, rarement du plomb.

Au moment de l'examen (9 février 1937), cet homme a un teint un peu terreux. Il est asthénique, n'a pas de tendance aux érections, il est plutôt affaibli génitalement.

Pouls : 84. Tension artérielle : Mx, 16; Mn, 8.

La rate remonte jusqu'au quatrième espace intercostal gauche; elle déborde l'arc costal et atteint la ligne transversale ombilicale.

Un nouvel examen du sang nous montre un grand nombre de cellules du type hémocytoblastique et leucoblastique, d'assez nombreux polynucléaires neutrophiles, quelques microlymphocytes, des mastmyélocytes et des mastzellen facilement repérés, de rares cellules de Türk; peu d'éosinophiles. On trouve quelques globules rouges nucléés (normoblastes).

Continuons l'examen de cet homme :

Le sternum est douloureux à la pression;

Le foie est augmenté de volume. Il dépasse de trois travers de doigt l'arc costal;

Le tube digestif est en bon état. Pas de constipation;

L'urine ne contient ni sucre, ni albumine;

On ne relève rien de particulier du côté du système nerveux;

Cet homme a pris des granules d'arsylène Roche.

Le 16 mai 1935, le malade entre à l'hôpital. Il est amaigri, mais ne paraît pas trop déprimé. Il n'est pas fébrile. Son pouls, bien frappé, régulier, bat à 72 pulsations en position couchée.

La paroi abdominale montre quelques traces de radiodermite. On ne note pas de grandes déformations apparentes. A la palpation, le ventre est souple, indolore.

On constate la présence d'une grosse *rate* mobile qui s'étend jusqu'à trois centimètres au-dessous de la ligne transversale ombilicale, dépasse la ligne médiane du corps de trois centimètres vers la droite et atteint la ligne axillaire gauche. Cette rate est indolore au palper, son contour est régulier et sa matité se confond en haut avec la matité cardiaque.

On trouve deux petits *ganglions* dans le creux axillaire gauche et un ganglion du volume d'un pois dans la région inguinale gauche. Absence de ganglions mastoïdiens et sus-épitrochléens.

Le foie paraît plutôt diminué de volume. On ne limite sa matité que sur trois travers de doigt.

Voici un autre résultat de l'examen du sang effectué par nous, au moment de l'entrée du malade à l'hôpital.

A ce moment, une nouvelle ascension du nombre des globules blancs s'était produite (aux confins de 30.000 par millimètre cube).

Ce qui frappe dans le sang, c'est le nombre relativement élevé des cellules lymphoïdes originelles : hémocytoblastes, leucoblastes (forme anormale de myéloblaste dans laquelle le noyau globuleux a la morphologie intermédiaire entre un myéloblaste, et un hémocytoblaste, le cytoplasme ne contenant pas de granulations azurophiles); formes de Rieder.

Assez peu de polynucléaires par rapport au nombre de ces cellules lymphoïdes. Les mastzellen sont assez nombreuses (soit mastmyélocyte, soit mastzellen à noyau incisé). Peu d'éosinophiles.

Les plaquettes sont abondantes.

Dans un champ, on trouve :

Polynucléaires : 2 à 1 noyau; 2 à 2 noyaux; 2 à 3 noyaux; 1 à 4 noyaux; 3 hémocytoblastes; 3 leucoblastes; 5 cellules de Rieder; 1 myéloblaste proneutrophile; 1 mastzellen.

Il existe relativement peu de myéloblastes ayant des granulations azurophiles. On rencontre quelques polynucléaires ayant 5 à 6 noyaux. On voit quelques monocytes de gros volume. Les globules rouges nucléés (normablastes) sont assez nombreux.

Nous sommes donc en présence d'une leucémie myéloïde; le nombre des globules blancs qui était de 133.000 au début est passé, à la suite de divers traitements, à 24.800 par millimètre cube.

Les préparations ont été longuement examinées après MAY-GIEMSA et, pour définir certaines cellules assez mal venues, on a renforcé avec une goutte, à une extrémité de la lamelle, de bleu de méthylène à 1 pour 500, et une goutte de bleu de toluidine

alcoolo-phéniqué (à l'autre extrémité de la lamelle). On fait ressortir bien mieux le noyau des polynucléaires, ainsi que les granulations azurophiles.

Dans ces conditions, nous comptons, suivant les points des préparations :

Hémocytoblastes, 5 à 10 %; leucoblastes, 10 à 15 %; cellules de Rieder, 5 %; poly. neutro., 20 à 30 %; éosinophiles, 2 %; lymphocytes, 2 à 4 %; monocytes, 4 à 5 %; mastzellen, 2 %.

L'image nucléaire des polynucléés neutrophiles nous a donné : I/36; II/38; III/20; IV/4; V/2.

Vélez : + 30.

Nous procédons à une exploration sur divers organes.

Du côté de *l'appareil digestif*, nous notons une mauvaise dentition. Le malade n'accuse pas, à l'heure actuelle, de troubles de la digestion. Il a une selle par jour.

Appareil pulmonaire. — L'angle de Louis est accentué. On note un peu de submatité à droite, en arrière. La percussion est normale partout ailleurs. La respiration est un peu supplémentaire en avant aux sommets. On constate une légère rudesse respiratoire sur la ligne axillaire gauche, mais sans râles, ni frottements. La voie chuchotée n'est pas normalement transmise. Le malade peut respirer à fond sans tousser.

L'expectoration peu abondante, ne contient pas de bacilles de Koch.

La sensibilité à la pression du sternum est plus accentuée que normalement.

Appareil circulatoire. — Il n'y a rien à retenir à l'auscultation du cœur. Le pouls est à 72 dans la position couchée. Tension artérielle, à l'oscillomètre : Mx, 14; Mn, 9; P.E., 12; In., 2. Pas de purpura. Pas de tendance à saigner.

Examen du sang : taux de l'hémoglobine, 90 %; temps de saignement, 4 minutes et demie; temps de coagulation, 9 minutes; formule leucocytaire, voir plus haut.

Système nerveux. — La motilité, la sensibilité, les réflexes sont normaux. A noter une fatigabilité plus grande qu'autrefois et, de temps à autre, l'apparition des phénomènes de paresthésie, d'engourdissement des doigts, de crampes dans les mollets. Réflexe plantaire : inertie des orteils.

Tous les autres réflexes sont normaux et les trois réflexes abdominaux existent.

On ne note rien de particulier du côté de la sensibilité osseuse, sauf à la pression du sternum.

Le malade se plaint d'une certaine frilosité depuis deux ans.

17 mai 1935 : urée sanguine, 0 gr. 38 pour 1.000; glycérine, 1 gr. 20 dans le sang total.

18 mai : le pouls oscille de 72 à 76 pulsations par minute.

La température est de 36°2 le matin, 36°4, 36°6, 36°8 l'après-midi.

Le volume des urines est de 1.000 à 1.200, 1.500, 1.600 cc³ par jour. Elles sont de couleur ambrée, d'aspect limpide. Le sédiment est quasi nul. Réaction hyperacide. Densité à 15° = 1.017. Urée, 15 gr. 4 par litre; phosphates (en P² O⁶), 2 grammes; chlorures (en Na Cl), 10 gr. 1; corps xantho-uriques, 1 gr. 31; sulfates, 2 gr. 30 par litre; albumine, traces; substances réductrices, traces. Ni acétone, ni urobiline, ni pigments biliaires. La recherche des albumoses a été faiblement positive. Ni pus, ni hématies, ni cylindres, ni cristaux.

Numération globulaire : globules rouges, 5.224.000; globules blancs, 33.000.

20 mai. Examen du sérum sanguin : protéines, 66 gr. 3; sérine, 56 gr. 3; globuline, 10 grammes; rapport sérine/globuline, 5,63; cholestérol, 1 gr. 50 pour 1.000.

La réaction de Bordet-Wassermann est négative dans le sang.

Etant donné la situation de cet homme, les retours offensifs après radiothérapie, on décide de tenter la splénectomie. Elle est pratiquée le 29 mai 1935, à l'hôpital Tastet-Girard, par le Docteur LACOUTURE, sous anesthésie générale au balsoforme. L'opération a duré quarante-cinq minutes. Pas d'incidents au cours de l'anesthésie. Au réveil, le malade ne souffrait pas, mais il a eu la fièvre pendant trois jours. Les points de suture ont été enlevés le douzième jour. La fièvre, qui était tombée, réapparaît vingt et un jours après l'opération. Les deux points de suture supérieurs suppurent. La rate présentait les caractères macroscopiques et histologiques d'une leucémie myéloïde.

Plusieurs examens de sang ont été pratiqués après la splénectomie.

29 mai 1935. *Sept heures après l'intervention.* — Le nombre des globules blancs s'élève à plus de 150.000 par millimètre cube. On trouve en assez grand nombre des hémocytoblastes, des leucoblastes et des polynucléaires neutrophiles. Il y a peu d'éosinophiles et de mastzellen.

Vingt-quatre heures après l'opération. — Les globules blancs sont moins nombreux qu'à l'examen précédent (100.000 environ par millimètre cube). Les cellules du type hémocytoblaste et leucoblaste prédominent. Dans un champ de microscope, on rencontre, pour 10 leucoblastes, 15 polynucléaires neutrophiles, 1 lymphocyte

et 1 monocyte. On trouve de rares myéloblastes à granulations azurophiles; quelques cellules de Rieder; quelques mastmyélocytes et mastzellen (2 %) et aussi des cellules en souffrance à noyau pyknotique. Il y a peu d'éosinophiles, d'hématies nucléées. Le nombre des plaquettes est diminué.

Quarante huit heures après. — On note le même aspect de la formule sanguine.

Cinquante-six heures après. — Il y a un peu moins de globules blancs, mais le nombre des monocytes a considérablement augmenté. Dans un champ, on trouve 9 polynucléaires neutrophiles, 2 monocytes vacuolés, 2 monocytes ordinaires, 3 monocytes à noyau plurilobé. Ces monocytes affectent toutes sortes de formes et de dimensions. Les lymphocytes sont relativement nombreux. Les hémocytoblastes et les leucoblastes sont en moindre quantité. Pas de changement du côté des matszellen. Le taux des plaquettes est en voie d'augmentation.

1^{er} juin : pas de modifications appréciables par rapport au précédent examen.

3 juin : le nombre des globules blancs est approximativement de 90.000 à 100.000 par millimètre cube. Les monocytes et les cellules monocytoides sont notablement augmentés. Certains de ces éléments sont jeunes; la texture de leur noyau, dans lequel apparaît parfois un nucléole, est plus ou moins pelotonnée. Le type prédominant est pourvu d'un cytoplasme quadrangulaire, à prolongements, d'un noyau spongieux, filamenteux, parfois brillant, par la coloration au May-Giemsa.

A côté de ces éléments, les polynucléaires, les hémocytoblastes, les leucoblastes apparaissent moins nombreux que précédemment. Il y a peu de lymphocytes. Les matszellen ne présentent pas de changement.

C'est l'image d'un sang histiomonocytaire et myéloïde.

Le sang prélevé le 4 juin et le 8 juin montre des formules à peu près analogues à celles que nous venons de voir.

Nous examinons cet homme le 24 juin 1935. Voici quelles ont été les oscillations de la courbe de l'urine, du pouls, de la température et de la respiration.

22 juin 1935 : pouls, 112; température soir, 38°8.

23 juin : taux urinaire, 1.100 cc³; température, 38°2; pouls, entre 104 et 98.

24 juin : chute de la température à 37°2 le matin; le soir, ascension à 38°; pouls à 102-104; le malade a uriné un litre.

25 juin : diurèse, 1 litre; pouls, 112-120; température, 38°8 le matin, 39°4 le soir.

26 juin : diurèse, 1.500 cc³; pouls, 92 le matin, 116 le soir; température, 37°6-39°4.

27 juin : constatations à peu près du même ordre; la température est de 37°2 le matin, de 38°8 le soir.

Les jours suivants, la température se maintient aux environs de 38°4 le soir. Le pouls est à 96-102; la respiration à 27-29 par minute.

Le malade a un assez bon facies; il ne se sent pas trop déprimé. Il manque totalement d'appétit et a beaucoup maigri. La langue est humide, un peu saburrale.

A l'inspection de l'abdomen, on note une cicatrice à angle ouvert à droite, à deux branches, côtoyant le rebord costal inférieur, puis descendant verticalement. La partie supérieure est déhiscente, couverte d'un peu de pus jaune bien lié. Le ventre est souple, non douloureux.

Le foie est de dimensions normales.

Les bruits du cœur sont réguliers. La tension artérielle est de Mx, 12; Mn, 7; In., 2.

Rien à signaler du côté des appareils respiratoire et urinaire.

Le taux de l'hémoglobine est de 75 %.

1^{er} juillet 1935. — Le malade présente des phénomènes d'ordre respiratoire. Il tousse et, depuis une huitaine de jours, a une expectoration assez abondante. On examine les crachats qui ne montrent pas de bacilles de Koch, mais qui contiennent beaucoup de microbes : diplostreptocoques associés à de nombreux bâtonnets; la recherche des spirochètes est négative. Ces crachats sont riches en polynucléaires. On constate de la rudesse respiratoire, surtout à la base gauche et, plus haut, dans la région scapulo-humérale. Il existe des râles sous-crépitants de congestion pulmonaire à la base droite. Le malade ne souffre pas de ce côté-là.

La température s'est élevée à 39°4. Le malade accuse quelques frissons. Le pouls est à 84, régulier, bien frappé. La tension artérielle est de Mx, 12; Mn, 6; In., 1,5.

Le taux de l'hémoglobine est à 100. Pas de liseré plasmatique.

2 juillet. — Nous sommes frappés par la fétidité de l'haleine du malade. A chaque quinte de toux, elle s'accuse nettement. On la perçoit à distance. L'expectoration est devenue plus abondante, purulente et fétide.

A la base gauche, la respiration est soufflante et l'on y constate de la pectoriloquie aphone, de la bronchophonie, des râles sous-crépitants et des frottements pleuraux.

Le sang, examiné le 13 juillet 1935, donne les résultats suivants :

Le nombre des globules blancs est aux environs de 100.000 et le nombre des plaquettes paraît réduit :

Lympho., 4 % ; mono., 16 % ; mono. à noyau lobé, 10 % ; hémocyto-blaste, 1 % ; cellules du type leucoblastique, 3 % ; cellules de Rieder, 3 % ; métamyélocytes neutrophiles, 5 % ; poly. neutro., 56 % ; poly. éosino., 1 % ; mastzellen, 1 %.

A ce moment, la famille demande l'exeat du malade, qui succombe peu après à une broncho-pneumonie gangréneuse.

« La splénectomie n'a pas bouleversé quantitativement et qualitativement l'état leucémique.

» Ce que l'on sait de la possibilité, non de guérir, mais de prolonger l'existence des leucémiques, par une splénectomie, après rétrocession du volume de la rate par la radiothérapie, nous avait conduit à proposer une splénectomie acceptée par le malade. »

L'abondance des cellules monocytoïdes est telle, après splénectomie, que l'on pourrait être tenté de prononcer le mot de « leucémie monocyttaire ». Mais « les rapports leucocytaires ont toujours trahi la leucémie myéloïde : présence d'hémocyto-blastes, de métamyélocytes, de mastzellen. Puis l'image sanguine a changé d'aspect sous l'influence d'une infection pulmonaire (broncho-pneumonie) qui a rapidement affecté un caractère gangréneux. »

Revenons sur les monocytes signalés. « Un fait intéressant à retenir : c'est l'apparition, à partir du quatrième jour, après l'opération, d'une poussée de cellules monocytoïdes, pour la plupart de grandes dimensions, à cytoplasme étalé, parfois anguleux, à noyau formé de mailles très chromophiles, prenant souvent, par la coloration au May-Giemsa, une tonalité

brillante. Le cytoplasme de ces cellules contient des vacuoles, des amas pigmentaires.

» On y trouve aussi, mais pas toujours, des granulations azurophiles, tantôt petites, tantôt plus grossières. »

Le mécanicien, tenancier d'un garage à postes d'essence, a vécu, depuis son adolescence, dans des atmosphères faiblement chargées en benzol; les conditions de vie de cet homme réalisaient l'intoxication par de faibles doses de benzol; or nous savons que les petites doses sont leucémiegènes.

La leucémie provoquée a été une leucémie myéloïde chronique.

MM. J. SABRAZÈS, J. BIDEAU et P. GLAUNÈS font les justes remarques suivantes : ils attirent l'attention sur « ces produits toxiques comme étant à l'origine de maints cas de leucémie »; ils précisent : « Le mystère qui entourait l'étiologie des leucémies s'éclaire peu à peu. L'intoxication lente et insidieuse par le benzol a sa part de responsabilité. »

Observation VI

A. TZANCK, A. DREYFUSS et M. JAIS. — Hémopathie post-benzolique et leucoblastose médullaire. *Le Sang*, 1937, p. 550.

Un cas d'aleucie hémorragique avec cellules souches en forte majorité à la ponction sternale (cryptoleucémie?).

M. Fr... Ernest, 39 ans, travaillant dans une usine de caoutchouc depuis treize ans, entre à l'hôpital Broca le 30 novembre 1936, pour un état fébrile grave, avec purpura et anémie.

Le début de l'affection remonterait en apparence au début du mois de novembre. En réalité, dès septembre, le malade présentait un état de fatigue et d'asthénie croissante, ainsi qu'une pâleur des téguments, remarquée par la famille et mise sur le compte d'un état hépatique antérieur.

Néanmoins, jusqu'en novembre, s'installe une stomatite aiguë, avec tuméfaction hémorragique des gencives. En même temps, le malade est févreux, frissonnant. Un médecin consulté met d'abord cette gengivite sur le compte d'un mauvais état dentaire. Cependant, frappé par la pâleur de son client, il lui conseille de s'aliter et de prendre sa température.

Malgré le repos, malgré un traitement local, cette stomatite persista, en même temps que la fièvre oscillait entre 37°8 et 38°8.

A un second examen, le médecin constate cette fois des taches purpuriques au niveau des membres inférieurs. Du 13 au 30 novembre, les symptômes, loin de s'amender, vont en s'aggravant, malgré les diverses médications anti-hémorragiques instituées.

La fièvre, par paliers successifs, s'est élevée et se maintient aux environs de 40°, en même temps que l'anémie s'accroissait et une asthénie intense obligeait le malade à garder le lit.

Le 30 novembre, le malade entre à l'hôpital.

Les antécédents du malade sont importants à préciser. Depuis treize ans, il est dans l'industrie du caoutchouc et utilise le benzol comme solvant; à ce titre, il respirait quotidiennement les vapeurs de benzène.

Depuis six mois, il aurait cependant été affecté à un autre ser-

vice, mais il demeurait dans le même corps de bâtiment et, par ses visites, continuait quelque peu à respirer ces vapeurs toxiques.

En dehors de cette notion, les antécédents du malade n'ont rien de bien particulier.

Il est marié, mais n'a pas d'enfants; il n'a jamais été sérieusement malade; mais a été opéré d'une hernie inguinale gauche il y a seize ans.

Examen. — A son entrée, on est frappé dès l'inspection par l'aspect profondément abattu, amaigri du malade et par sa pâleur.

Les téguments sont en effet d'une pâleur extrême; mais leur teinte diffère quelque peu de celle de l'anémie de Biermer : la peau est mate, ivoirine, tendant vers le subictère; les ongles sont diaphanes, les muqueuses sont décolorées.

L'examen de la bouche permet de constater des lésions de stomatite grave, à allure pseudo-scorbutique. L'haleine est fétide, les gencives sont tuméfiées, fongueuses; au toucher, elles sont douloureuses et saignent. Elles sont bordées au niveau de l'implantation de chaque dent par un liseré grisâtre, fétide de nécrose.

La face interne des joues est également congestive, mais ne présente pas d'ulcérations. Fait important, les amygdales, légèrement érythémateuses, ne sont pas nécrotiques; on ne trouve pas de fausses membranes.

Il existe également quelques ganglions sous-maxillaires douloureux à la palpation, mobiles, mais sans gros signes de périadénite.

Par ailleurs, on note un syndrome purpurique très marqué. Sur les membres inférieurs, on découvre un nombre considérable de pétéchies, les unes récentes, rouge vif, les autres déjà en voie d'atténuation et de coloration violacée. Elles ne s'effacent pas à la pression. Elles sont symétriques; on en trouve également sur les membres supérieurs, à la face interne des bras et des avant-bras. Elles sont ici moins nombreuses et alternent sur cette partie du corps avec des ecchymoses plus étendues. Sur l'abdomen enfin existent également quelques petites pétéchies. La rate est normale. Le foie est assez gros, peu douloureux; il dépasse de deux travers de doigt le rebord inférieur des fausses côtes.

Il n'y a pas d'adénomégalies périphériques, quelques petits ganglions en grains de plomb sont perceptibles dans chaque pli inguinal, mais ils ne sont pas différents de ceux qu'on trouve chez tout individu normal.

Le cœur est rapide; on note un souffle anémique jugulaire. La tension artérielle est à 12/6. L'examen neurologique n'apprend rien de particulier; la sensibilité est conservée; les réflexes tendineux sont normaux. Fait important, la température est élevée et se maintient en plateau à 40° avec quelques rémissions matinales.

Les selles sont blanchâtres, décolorées et liquides. Les urines sont foncées, assez abondantes; il n'y a ni sucre, ni albumine; il existe quelques pigments et sels biliaires.

Un examen de sang pratiqué le 1^{er} décembre donne les résultats suivants :

Hématies, 2.610.000; hémoglobine, 60 %; V.G., 1,15; leucocytes, 27.000.

Formule : polynucléaires neutrophiles, 4; polynucléaires éosinophiles, 0; mononucléaires, 20.

Monocytes, 0. Le signe du lacet est positif.

Le temps de saignement est de dix-sept minutes.

Le temps de coagulation est de neuf minutes (procédé de la seringue).

La coagulation se fait suivant le type plasmatique, avec irrétractilité du caillot.

Le taux des hématoblastes est de 100.000 par millimètre cube.

L'épreuve de la résistance globulaire est normale.

Le MYÉLOGRAMME donne les résultats suivants, pratiqué à la même date.

Ponction sternale : cellules indifférenciées, 63 %; promyélocytes, 3; myélocytes neutrophiles, 4; myélocytes éosinophiles, 0,20; métamyélocytes, 0,20; polynucléaires neutrophiles, 1; polynucléaires éosinophiles, 0,60; grands lymphocytes, 8; lymphocytes, 6 $\frac{1}{2}$; monocytes, 4; érythroblastes basophiles, 1; hématie nucléée, 1; plasmocytes, 2; cellule de Turck, 1; cellule en mitose, 1.

Une hémoculture pratiquée sur bouillon ne pousse pas.

L'ensemencement de la gorge ne montre pas de bacilles diphtériques.

La réaction de B.-W. est négative.

Evolution. — Malgré une transfusion sanguine, malgré des injections intra-veineuses d'hépatrol, des injections intra-musculaires, de deux, puis de quatre ampoules par jour de pento-nucléotide, d'extrait spléno-médullaire Choay, d'acide ascorbique, l'état continue à s'aggraver.

Le malade est de plus en plus prostré, adynamique, mais il reste lucide et présente même un certain degré d'euphorie.

Le teint devient franchement ictérique, les dents se déchaussent, la muqueuse gingivale s'est profondément nécrosée au niveau du collet de la deuxième incisive inférieure.

Le cou est proconsulaire, les ganglions s'accompagnent de périadénites. Ils sont douloureux et fixes.

Une otite aiguë vient encore aggraver la situation.

La température est en plateau à 40°.

De nouvelles hémocultures sont pratiquées sur divers milieux; elles restent toutes négatives.

Le 5 décembre, un examen de sang montre : G.R., 2.180.000; hémoglobine, 40 %; V.G., 1; G.B., 1.500.

Formule : polynucléaires neutrophiles, 1; polynucléaires éosinophiles, 1; polynucléaires basophiles, 0.

Lymphocytes : petits lymphocytes, 48; moyens mononucléaires, 37; grands mononucléaires, 9; monocytes, 4.

Le 7 décembre, nouvel examen : G.R., 1.420.000; hémoglobine, 40 %; G.B., 900.

Formule : polynucléaires neutrophiles, 1; polynucléaires éosinophiles, 0,5; polynucléaires basophiles, 0.

Lymphocytes : petits lymphocytes, 46,5; moyens mononucléaires, 31; grands mononucléaires, 16.

Monocytes, 5.

Après injection d'adrénaline, on a : G.R., 1.510.000; G.B., 1.500.

Formule : polynucléaires neutrophiles, 1; polynucléaires éosinophiles, 1; polynucléaires basophiles, 0.

Lymphocytes : petits lymphocytes, 35; moyens mononucléaires, 47; grands mononucléaires, 11.

Monocytes, 2.

De nouvelles transfusions sont pratiquées, mais l'état continue à s'aggraver.

Le 9 décembre, nouvel examen de sang : G.R., 1.950.000; hémoglobine, 40 %; G.B., 1.200; V.G., 1,5.

Formule : polynucléaires neutrophiles, 3; polynucléaires éosinophiles, 1; polynucléaires basophiles, 0.

Lymphocytes : petits lymphocytes, 52; moyens mononucléaires, 30; grands mononucléaires, 12.

Monocytes, 2.

Le 14 décembre, nouvel examen : G.R., 1.190.000; hémoglobine, 40 %; G.B., 3.000; V.G., 1,68.

Formule : polynucléaires neutrophiles, 0,50; polynucléaires éosinophiles, 0; polynucléaires basophiles, 0; petits lymphocytes, 36,5; moyens mononucléaires, 36; grands mononucléaires, 25.

Monocytes, 2.

Le 15, le malade, ayant conservé toute sa lucidité jusqu'à la dernière heure, meurt brusquement par syncope.

Examen anatomique. — Les poumons sont congestionnés à leur base; il n'y a pas d'épanchement pleural, on ne trouve pas de ganglions médiastinaux visibles.

Le cœur est d'apparence normale, les valvules sont indemnes

de végétations, il n'y a pas de péricardite. Le foie est volumineux, il pèse 2 kilogrammes; à la coupe, il est pâle, gras, mais il n'existe pas de zones de suffusions sanguines.

La rate est plutôt petite. Son poids est de 120 grammes, son aspect extérieur est normal; à la coupe, elle apparaît également normale.

Les reins sont pâles, mais ne sont pas altérés; les surrénales sont de dimensions normales. Il n'existe pas de zones de gangrène intestinale. Les plaques de Peyer ne sont pas modifiées.

La moelle sternale, la moelle de l'épiphyse inférieure du fémur sont rougeâtres. La moelle diaphysaire fémorale par contre est restée adipeuse et ne présente aucune infiltration hémorragique.

Frottis: un frottis de moelle sternale pratiqué peu de temps après la mort confirme les données du myélogramme déjà signalées.

Il existe un très gros pourcentage (plus de 60 %) de cellules-souches. Les unes sont indifférenciées de taille souvent volumineuse; elles ont une forme souvent arrondie ou ovulaire, avec un cytoplasme très basophile et un noyau contenant deux à trois nucléoles assez nets. Un certain nombre d'entre elles ont un noyau déjà plus vieux sans nucléole, mais la chromatine est restée finement réticulée. Par contre, le cytoplasme est toujours très basophile, sans aucune granulation.

Les promyélocytes, les myélocytes sont peu nombreux. Les quelques rares polynucléaires rencontrés sont très altérés; le cytoplasme à peine visible a perdu ses granulations; le noyau est pyknotique.

Les érythroblastes basophiles, les normoblastes sont peu nombreux.

Nous n'avons pas trouvé un seul mégacaryocyte sur la lame.

En outre, il existe un certain nombre de plasmocytes contenant parfois jusqu'à deux noyaux, de très rares cellules de Turck, quelques cellules en mitoses.

Moelle diaphysaire du fémur. — Elle n'est aucunement modifiée et ne présente aucune réviviscence embryonnaire.

Examen histologique. Moelle sternale. — Confirme les données déjà connues.

Rate. — Elle apparaît profondément modifiée. Les corpuscules de Malpighi peu nombreux sont comme atrophiés. Par contre, on note une transformation myéloïde extrêmement nette. Il existe une hyperplasie très accentuée des cordons de Billroth avec une infiltration cellulaire diffuse de toute la pulpe rouge. Les éléments sont constitués par des cellules jeunes, basophiles à noyau nucléolé, par quelques myélocytes et globules rouges nucléés. Il existe en outre

de nombreux lymphocytes, quelques macrophages; on ne trouve pas de mégacaryocytes.

Foie. — On ne note pas d'infiltrations cellulaires des lobules ou des espaces de Kiernan. On note cependant une dégénérescence graisseuse très nette.

Reins. — Ils sont d'apparence normale et indemnes d'infiltrations hémorragiques.

Les faits peuvent être condensés en très peu de mots. Par contre, leur signification est délicate à saisir.

En bref, tout se résume en un fait : la constatation, au cours d'un état d'aleucie hémorragique (survenue chez un sujet ayant été exposé à l'action du benzol), d'une majorité de leucoblastes à la ponction sternale.

Nous savons déjà (voir historique) que MM. A. TZANCK, A. DREYFUSS et M. JAIS ont discuté la nature du cas de leucoblastose médullaire qu'ils publiaient : s'agit-il d'une cryptoleucémie ou d'une leucoblastose réactionnelle? Les auteurs précédents se rallient à cette seconde manière de voir.

Citons leur texte :

« Nous sommes en présence d'une hémopathie benzolique traduite, d'une part, par une inhibition de tous les éléments de l'hématopoïèse (parois vasculaires d'où purpura, série rouge d'où anémie, série blanche d'où agranulocytose, puis aleucie) et d'une réaction partielle et anormale limitée à la présence de leucoblastes. Ainsi s'individualiserait la notion de « leucoblastose réactionnelle » susceptible de guérir (comme dans le cas rapporté par M. P.-E. WEIL), à distinguer de la leucémie aiguë de pronostic fatal. »

Observation VII

M. PERRIN, P. KISSEL et L. PIERQUIN. — Leucose aiguë benzolique. *Paris Médical*, 25 juin 1938, n° 26, p. 533.

M^{me} J... Jeanne, âgée de 44 ans, est adressée le 14 octobre 1937 dans le service de l'un de nous par un médecin de la banlieue parisienne, pour anémie fébrile hémorragique.

A l'âge de 17 ans, cette femme fit un rhumatisme articulaire aigu généralisé avec localisation cardiaque. Depuis quatre ans, vers le mois d'août, elle présente des douleurs dans les membres inférieurs, du gonflement des chevilles, qui disparaissent par le repos et le traitement salicylé.

Elle travaille depuis onze ans dans une manufacture de chaussures de notre ville. Changeant fréquemment d'atelier, elle séjourna il y a quelque temps à l'atelier de collage, où l'on utilise un produit renfermant 85 % de benzol. Comme ses voisines de travail, elle se plaignait à ce moment de céphalées, d'inappétence et son entourage remarqua sa pâleur et son amaigrissement. Son mari intervint pour qu'elle fut placée à l'atelier de repassage où l'odeur du benzol est moins forte; les symptômes s'amendèrent quelque peu.

Mais en janvier 1937, la pâleur reparut intense et il lui vint une telle dyspnée qu'elle ne pouvait plus monter les escaliers et était obligée d'utiliser un monte-charge. L'anorexie devint rapidement marquée. Au mois d'août 1937, les douleurs habituelles des chevilles apparaissent avec un gonflement important; elles obligent M^{me} J... à prendre ses vacances à Nancy. A ce moment, un médecin consulté conseille un séjour hospitalier à la constatation d'un syndrome complexe : œdème des membres inférieurs, dyspnée et lésion cardiaque, anémie grave avec épistaxis et otorragies, aménorrhée complète depuis un an. La malade refuse. Un traitement tonocardiaque, salicylé, est institué, qui fait disparaître les œdèmes. Mais M^{me} J... ne peut se lever tellement la fatigue est extrême; sa pâleur et son inappétence s'accroissent; elle reste dans cet état misérable jusqu'au mois d'octobre.

Mais voilà que sa température s'élève progressivement et se maintient en plateau à 39°-40°. Elle délire, ne reconnaît plus son entourage, perd ses urines et ses matières. Elle entre le soir du 14 octobre 1937 à l'hôpital.

C'est une femme jeune, d'une pâleur cireuse, sans être extrême, ayant conservé un embonpoint suffisant. Les lèvres sont sèches, recouvertes comme la langue d'un enduit brun noirâtre; il en est de même pour les gencives, mais il n'y a pas d'ulcération buccale, ni gingivorrhagie. La température est à 40°, le pouls petit et rapide à 130; la malade est obnubilée dans la journée, agitée la nuit.

Sur le corps, en différents endroits, on remarque une vingtaine de taches bleuâtres, purpuriques, grosses comme un pois ou une noisette. Il n'y a pas d'hémorragie par les orifices naturels. Sur l'épaule droite, on découvre un placard rouge violacé, induré, chaud et douloureux, large comme une main, et quelques lésions de folliculite aux alentours. On ne trouve plus trace de l'œdème antérieur des chevilles.

La dyspnée est peu vive aux repas; les poumons paraissent normaux. On entend un souffle systolique de la pointe du cœur se propageant dans l'aisselle. La rate est perceptible sur trois travers de doigt; le foie ne déborde pas les fausses côtes; les règles sont absentes; l'appareil génital est objectivement normal.

La mobilité des membres inférieurs est conservée, compte tenu de la fatigue extrême, mais les réflexes tendineux sont abolis et la malade perd ses urines et ses matières depuis deux jours.

Pendant la nuit du 14 au 15, elle tombe au bas de son lit, au milieu de son agitation; son nez est tuméfié, il s'écoule des narines un sang fluide rose pâle; un tamponnement bilatéral fait cesser l'épistaxis rebelle.

Examens spéciaux faits dans la journée du 15 (D^r VERAIN) : temps de saignement : 5 m.; temps de coagulation : 10 m.; caillot normal; signe du lacet positif.

Numération globulaire : G. R., 1.560.000; G. B., 1.800.

Formule leucocytaire : poly. neutro., 16 %; poly. baso., 1 %; poly. éos., 0 %; lympho., 53 %; mono. moyens sans granulation, 4 %; grands mono., 9 %; leucoblastes, 17 %.

Anisocytose, 2 hématies nucléées pour 100 G.B.

Hémoglobine au litre, 50 grammes, soit 56 %; valeur globulaire, 1,14.

Hémoculture. — Au bout de dix-huit heures d'étuve à 37°, il pousse dans le bouillonensemencé de très nombreuses chaînettes de diplocoques Gram positif ayant les caractères de streptocoques. Au bout de trente-six heures d'étuve, le streptocoque trouvé est hémolytique pour les globules de la malade.

L'état s'aggrave très rapidement, malgré la thérapeutique tonocardiaque, antianémique; une transfusion est jugée inutile. La mort survient le matin du 16, soit trente-six heures après l'entrée.

MYÉLOGRAMME

	Normal	Trouvé
Polynucléaires neutrophiles	32,5	0
— éosinophiles	2	0,001
— basophiles	0,04	0
Métamyélocytes neutrophiles	12	0
— éosinophiles	0,5	0
— basophiles	0	0
Myélocytes neutrophiles	17,5	0
— éosinophiles	2,5	0
— basophiles	0	0
Promyélocytes	1,5	0
Leucoblastes	2,5	79,5
Proérythroblastes	6	15,5
Erythroblastes basophiles		
— polychromatophiles ...		
— orthochromatophiles ...	10	
Mégaloblastes et promégalo- blastes	0	0
Lymphocytes et moyens mononucléaires	9,5	5 p. 500
Monocytes et cellules réticulo-endothél.	2,5	1 p. 500
Plasmocytes et cellules d'irritation ...	0,9	1 p. 500
Mégacaryocytes	0,06	0

SPLÉNOGRAMME

	Normal	Trouvé
Polynucléaires neutrophiles	11,1	0
— basophiles	0	0
— éosinophiles	2	0
Lymphocytes	59	82
Moyens monos	13	
Monocytes	14,5	3
Plasmocytes	0,2	0
Leucoblastes	0	15
Normoblastes	0,2	0

Le cœur est hypertrophié et dilaté. La valvule mitrale est un peu nacrée et durcie, mais il n'y a pas de trace de végétations valvulaires ou pariétales de l'endocarde.

Les reins sont augmentés de volume et mous. Leur section montre un parenchyme pâle, une corticale épaissie. Le tissu splé-

nique paraît normal. Le foie légèrement hypertrophié est pâle et présente quelques flots de dégénérescence grasseuse.

En résumé, une femme de 44 ans, soumise à une intoxication chronique par le benzol, présente depuis quelques mois de la pâleur, de la dyspnée, des céphalées et des troubles digestifs. Au début d'août 1937, son état s'aggrave brusquement; en trois semaines, la maladie évolue vers la mort, avec un tableau clinique d'anémie intense avec purpura, hémorragies et fièvre élevée.

Les examens sanguins révèlent outre une anémie à 1.500.000 globules rouges, une leucopénie (1.800 globules blancs) avec hypogranulocytose marquée (16 % de granulocytes); l'hémoculture est positive pour le streptocoque hémolytique; l'autopsie montre l'absence de foyer infectieux macroscopique, en particulier il n'y a pas trace de végétations valvulaires ou pariétales sur l'endocarde, ce qui élimine l'hypothèse d'endocardite maligne, un moment envisagée, en raison des antécédents rhumatismaux de la malade.

En fait, il s'agit d'abord d'un syndrome hémopathique dont nous devons déterminer la nature et la cause.

L'hémodiagramme montrant la rareté extrême des leucocytes polynucléaires suggère l'hypothèse d'agranulocytose ou plutôt d'aleucie hémorragique de Frank (agranulocytose, anémie, hémorragies). On note toutefois la présence dans la formule leucocytaire d'un certain nombre de cellules indifférenciées.

Le spléno-diagramme fortifie l'hypothèse d'agranulocytose en révélant l'absence totale de polynucléaires.

On devait donc s'attendre à trouver une moelle osseuse aplasique ou hypoplasique, un arrêt plus ou moins complet de l'activité médullaire.

Or, il n'en était rien; à la granulopénie sanguine et splénique correspondait une moelle osseuse en active prolifération. Mais cette activité médullaire était pathologique; les cellules blanches du myélogramme étaient exclusivement représentées par des leucoblastes, par des cellules indifférenciées. Il s'agissait d'une leucémie aiguë aleucémique dissimulée derrière une formule sanguine d'agranulocytose et dont seule l'étude de la moelle osseuse permettait le diagnostic.

On comprend aisément d'ailleurs que la disparition des granulocytes du sang circulant puisse être l'aboutissant de deux processus médullaires tout différents. D'abord le processus habituel d'arrêt de l'activité médullaire, d'aplasie vraie. Ensuite, un processus de prolifération métaplasique de la moelle osseuse donnant naissance à de nombreuses cellules mais à des cellules atypiques, à des leucoblastes monstrueux tératologiques, incapables de poursuivre l'évolution normale et la transformation en éléments adultes du sang circulant.

C'est cette deuxième éventualité qui était réalisée chez notre malade dont la moelle osseuse offrait l'image typique d'une leucoblastose aiguë demeurée aleucémique.

Nous avons cité, au cours de l'historique, une partie de la longue discussion qui suit cette observation et les questions soulevées par son existence. Nous reverrons, au cours des chapitres ultérieurs, ces différents problèmes.

Nous ne nous dissimulons pas que ce chapitre consacré aux observations ne fait qu'un avec la deuxième période de notre historique. Il était néanmoins utile de séparer le texte des observations et de le présenter au début de cette seconde partie destinée à souligner les points principaux de la question de la leucémie benzolique. Il n'en reste pas moins que la lecture de l'historique doit donner une idée d'ensemble, nécessaire.

D'autres observations ont été signalées au cours de la deuxième période de l'historique. Nous n'avons cité, dans ce chapitre des observations, que des cas typiques.

Les sept observations que nous venons de citer tout au long montrent ce qu'est la leucémie benzolique, soulignent tout à la fois son unité et son polymorphisme. Il y a dans chacun de ces sept cas des points communs (étiologie benzolique, atteinte de la série blanche, soit dans le sens d'une leucémie classique, sanguine, soit dans le sens d'une leucoblastose médullaire) et des différences (aucun de ces sept cas n'étant absolument semblable aux six autres).

Cependant toutes ces observations méritent d'être rapprochées et groupées dans cette étude de la leucémie benzolique.

CHAPITRE II

ETIOLOGIE

La leucémie benzolique doit évidemment être rapportée au benzol.

Toutefois, diverses questions se posent concernant cette étiologie.

L'intoxication par un produit benzénique est à l'origine de tous les cas que nous avons cités. Il ne s'agit point là de coïncidences : leucémies d'une autre étiologie évoluant chez des individus ayant subi l'intoxication par un produit benzénique.

Les questions qui se posent sont, selon nous, les suivantes :

1° Parmi les produits benzéniques, y en a-t-il un qui soit plus particulièrement à l'origine des cas de leucémies dues à des produits benzéniques?

2° Y a-t-il une explication étiologique à la variété des syndromes constatés?

3° Intervient-il un facteur individuel?

a) Voyons le premier point.

Parmi les produits benzéniques, y en a-t-il un qui soit plus particulièrement à l'origine des cas de leucémies benzoliques?

Les leucémies expérimentales ont été obtenues par LIGNAC qui utilisait comme agent toxique : le benzol.

Des syndromes leucémiques sont attribués tantôt à la benzine, tantôt au benzol.

Nous avons vu au chapitre premier ce qui différencie benzines et benzol. Nous savons d'autre part que ces termes sont souvent employés comme synonymes et cela abusivement. Nous pouvons ajouter que l'on peut extraire de la plupart des produits étiquetés benzines, du benzol. L'analyse d'une benzine commerciale a montré qu'elle contenait 20 % de benzol (thèse d'ISRAEL).

Nous considérons donc, jusqu'à preuve du contraire, le benzol comme étant l'agent étiologique des leucémies attribuées aux produits benzéniques.

L'expérimentation fournira certainement sur ce sujet des précisions intéressantes : il suffira de reprendre les expériences de LIGNAC avec différents produits benzéniques.

Jusqu'ici le benzène pur n'a pas provoqué l'apparition de leucémies.

On peut donc se demander si, dans le mélange complexe que représente le benzol il n'y a pas un produit qui aurait, dans l'apparition du processus leucémique, une part prépondérante. Seule l'expérimentation pourrait nous renseigner sur ce point.

b) Voyons le deuxième point.

Y a-t-il une explication à la variété des syndromes constatés et attribués, avec raison, à l'intoxication par les produits benzéniques?

Evidemment oui. A doses fortes, le benzol donne des résultats différents de ceux qu'il provoque à faibles doses. Les doses fortes répétées sont à l'origine de cas d'agranulocytose avec aplasie médullaire. Les petites doses sont au contraire responsables des cas de leucémies.

Nous avons vu, au cours de la première partie, se préciser ce problème des doses. Nous savons que les petites doses sont facilement dépassées, que la répartition de leur absorption dans le temps a également son importance. Il semble que la répétition trop rapprochée de faibles doses entraîne une accumulation du toxique et que, dans ce cas, les petites doses soient dépassées. LIGNAC a résolu le problème expérimentalement en cessant l'administration du toxique dès l'apparition de troubles, dès qu'il obtenait l'intoxication apparente ; plus tard, LIGNAC administrait de nouveau le toxique à doses faibles, évitant toujours l'intoxication apparente.

En résumé, faibles doses et petites doses ne sont pas deux expressions synonymes en ce qui concerne l'intoxication benzolique. Lorsqu'un sujet absorbe de faibles doses de benzol, on ne peut parler de « petites doses » que si le sujet ne présente aucun symptôme apparent de son intoxication ; toutefois, si le sujet cesse d'être soumis à l'absorption du toxique dès l'apparition du moindre trouble, si alors ce sujet est de nouveau soumis à de faibles doses, tout étant rentré dans

l'ordre, pour cesser momentanément toute absorption toxique si de nouveaux troubles surviennent, ce sujet est dans les conditions étiologiques idéales d'apparition d'une leucémie.

Or ces conditions peuvent être réalisées en pratique assez facilement, un ouvrier arrêtant son travail chaque fois qu'il sent que « ça va mal » pour le reprendre ensuite; si cet ouvrier est soumis à l'intoxication par des doses suffisamment faibles de benzol, suffisamment longtemps, il est dans les conditions idéales d'apparition d'une leucémie benzolique; pour lui est réalisée l'intoxication par de petites doses de benzol, dans les conditions précisées expérimentalement par LIGNAC.

Nous pouvons donc définir les petites doses comme étant des doses faibles n'entraînant aucun symptôme d'intoxication; toutefois, si un trouble est accusé par le sujet soumis à cette intoxication, la cessation immédiate de l'absorption toxique, momentanée d'abord, totale plus tard, permet néanmoins de considérer le sujet comme subissant ou ayant subi l'intoxication par les « petites doses ». Ce sont les petites doses répétées qui, finalement, provoquent l'éclosion de leucémies.

Dans l'état actuel de la question, il est impossible de fixer un chiffre donnant avec précision la limite des petites doses. Nous avons dit que, non seulement la valeur de cette dose avait de l'importance, mais également sa répétition dans le temps. C'est ce que nous avons appelé, au cours de la première partie, le facteur temps. Il serait sans doute possible de déterminer le seuil concernant la valeur d'une petite dose, le seuil

de l'intervalle où cette dose pourrait être répétée sans que l'on sorte des petites doses, le seuil concernant le nombre total des absorptions. Il est certain que l'on trouverait des variations individuelles.

Nous venons de parler du seuil concernant le nombre total des absorptions, ce qui, à première vue, paraît peu clair et mérite explications. Il y a en fait un nombre d'absorptions nécessaire pour provoquer l'évolution d'une leucémie. Ce nombre doit dépendre du facteur individuel, de la durée des arrêts dans l'intoxication. Il est évident que l'établissement de seuils en ce qui concerne ce nombre d'absorptions, ou, si l'on veut, cette durée de l'intoxication par les petites doses, puisque le rythme de la répétition de ces dernières ne peut être exagérément accéléré sinon l'on dépasse les petites doses, ne saurait être réalisé expérimentalement chez l'homme. Toutefois on pourrait établir ce seuil par l'étude des observations de leucémies (on connaît pour chacune d'entre elles la durée de l'intoxication), après avoir établi au préalable les limites minimum et maximum d'une petite dose absorbée pour un laps de temps déterminé.

Pour le moment, le mieux est de s'en tenir au signe précieux qu'est l'apparition ou la non apparition de symptômes d'intoxication. C'est le moyen simple dont nous disposons pour savoir si le sujet intoxiqué est intoxiqué par de « petites doses ». Dès que le sujet présente des symptômes d'intoxication apparente, les « petites doses » sont dépassées à moins que le sujet cesse momentanément, dès l'apparition de ces symptômes, d'être soumis à l'action du toxique.

Certes, du point de vue expérimental, cela est facile; mais pratiquement, en clinique, du point de vue social, une conclusion en ressort-il?

En clinique, on peut selon nous tenir compte de ce signe dans l'interrogatoire d'un malade antérieurement intoxiqué. Du point de vue social, on peut considérer que la prophylaxie de la leucémie benzolique manquera son but, si elle s'attache uniquement à supprimer l'intoxication apparente, ce qui aurait pour résultat d'entraîner l'absorption de « petites doses », ce que précisément il convient d'éviter. Nous reviendrons sur cette question ultérieurement.

En clinique, si l'interrogatoire d'un sujet soumis, de par son métier, à une intoxication benzolique de longue durée révèle, ou la possibilité de l'intoxication chronique, ou de nombreux arrêts de travail sans causes médicales valables, l'examen du sang (numération globulaire complète) et la ponction sternale suivie de l'établissement d'un myélogramme, devront être pratiqués.

Un sujet qui se trouve, ou s'est trouvé, dans des conditions propices à une intoxication benzolique, pendant longtemps, qui n'a accusé aucun trouble net de son économie, ou qui fait mention de troubles légers ayant entraîné la cessation momentanée des possibilités d'intoxication (arrêt momentané de travail), un tel sujet a de fortes chances d'avoir été soumis à l'intoxication par des doses de benzol qui, pour lui, étaient de « petites doses ». Si cette intoxication, avec ou sans arrêts momentanés, a été suffisamment prolongée, ce sujet est un candidat à une leucémie. Lorsque, tardi-

vement, des troubles importants de l'économie apparaissent, le sujet peut devenir leucémique à plus ou moins grande échéance, alors même que tout contact avec le produit toxique a définitivement cessé. Nous savons qu'un organisme vraiment touché par les petites doses, pendant un laps de temps suffisant, peut devenir ultérieurement leucémique, même si l'intoxication cesse.

Si le pourcentage des cas de leucémie expérimentaux et cliniques est si faible dans l'intoxication benzolique, il semble bien que ce soit précisément parce que l'intoxication par les « petites doses » est assez rarement réalisée; d'autre part l'attention n'était pas suffisamment attirée sur la possibilité de ces cas. LIGNAC a eu le mérite de réaliser cette intoxication par de petites doses grâce aux précautions qu'il a prises et que nous avons signalées. Toutes ses souris ne se sont pas comportées de la même façon. La notion des petites doses est en réalité liée à nombre de facteurs.

Y a-t-il des doses suffisamment faibles pour n'entraîner aucun trouble, même très longtemps continuées? C'est probable. Tout ce que nous pouvons dire, c'est que les doses pratiquées par LIGNAC n'ont rendu leucémiques que la minorité de ses souris; d'autre part, les ouvriers travaillant dans les usines où se dégagent des vapeurs benzoliques ne manifestent pas tous des troubles. Toutefois, il y a des ateliers dans ces usines, qui sont réputés dangereux.

La notion des « petites doses » comporte non seulement une notion de quantité pour chacune des doses absorbées, mais une notion de quantité liée au temps,

quantité absorbée pendant et pour un certain laps de temps, une notion de répétition de ces absorptions qui ne peut se faire à un rythme trop accéléré, une notion liée à la durée totale de l'intoxication, une notion liée au facteur individuel.

Pour nous résumer, répétons que l'on est sûr de se trouver en présence d'une intoxication par les « petites doses » de benzol toutes les fois que l'intoxiqué s'est trouvé dans les conditions suivantes : absorption de faibles quantités du toxique, troubles légers de l'économie entraînant la suppression immédiate mais momentanée de l'absorption toxique, intoxication de longue durée se poursuivant pendant des mois et même des années.

Une autre question se pose. Y a-t-il, dans l'intoxication benzolique, une différence de doses expliquant tout d'abord l'apparition de leucémies de différents types, expliquant d'autre part la constatation tantôt de leucémies tantôt de leucoses médullaires ?

Il semble que le type de leucémie provoquée tienne plus au tempérament du sujet qu'à une différence dans l'absorption des doses. C'est ainsi que le malade de FALCONER a fait une leucémie lymphogène alors qu'il était de type lymphatique.

Il résulte des expériences de LIGNAC que les « petites doses » provoquent tout aussi bien l'apparition d'états leucosiques que de leucémies classiques. On peut considérer le facteur individuel comme étant à l'origine de la diversité des manifestations leucémiques constatées.

L'étiologie des leucémies et des leucoses dues au

benzol, c'est l'absorption antérieure par le malade de « petites doses » de benzol.

c) Le troisième point est facile à résoudre de par ce que nous venons de dire.

Intervient-il un facteur individuel?

Le facteur individuel intervient à deux points de vue :

1° Réceptivité.

Il y a des individus qui font plus facilement que d'autres une leucémie sous l'influence des « petites doses » de benzol.

2° Forme de la leucémie constatée.

Le tempérament du sujet influe sur le type de leucémie que présente le malade.

Le facteur individuel influe considérablement sur la forme de réaction leucémique du sujet à l'intoxication primitive. Certains ont présenté des leucémies classiques, d'autres des états leucosiques sans leucémie sanguine.

CHAPITRE III

PATHOGÉNIE

BRAILLON, puis COUILLAULT, dans leurs thèses sur l'agranulocytose post-aurique ont discuté l'application au cas particulier de l'intoxication par les sels d'or des trois hypothèses classiques, concernant la pathogénie des syndromes apparaissant après une intoxication.

Quelles sont ces trois hypothèses? Ce sont : la première, l'hypothèse dite de l'intoxication ; la deuxième, celle du biotropisme, c'est-à-dire du réveil de virulence d'un germe ou d'un virus ; la troisième, celle d'une réaction d'intolérance individuelle.

Voyons en détail chacune de ces trois hypothèses et la possibilité d'application qu'elles présentent dans la question qui nous intéresse : les états leucémiques post-benzoliques.

Intoxication

Ce terme d'intoxication a été prononcé de nombreuses fois dans cette thèse, et cependant nous ne préjugons pas de la pathogénie de la leucémie benzolique. Il est évident que dans l'intoxication par le benzol réside l'étiologie de la leucémie benzolique. Il n'en est pas forcément de même si l'on considère la pathogénie de cette affection. C'est dire que le terme « intoxication » appliqué à la pathogénie a un sens différent de la même expression employée dans son sens courant.

La leucémie benzolique est due à l'intoxication par de « petites doses » de benzol, c'est-à-dire que l'absorption de « petites doses » de benzol est à l'origine du syndrome constaté. Mais l'intoxication a-t-elle une influence directe sur le processus qui aboutit à la constatation d'un syndrome leucémique? La question est différente. La leucémie benzolique a pour étiologie les « petites doses » de benzol. A-t-elle pour explication pathogénique l'« intoxication »? Cette précision est nécessaire afin de donner au terme intoxication toute sa valeur, ce mot étant employé tantôt pour caractériser l'étiologie, tantôt pour expliquer la pathogénie de l'affection que nous étudions dans ce travail.

Essayons de définir ce terme apparemment si clair. d'intoxication.

« L'intoxication, dit ROGER, est l'ensemble des troubles et secondairement des lésions résultant d'une modification dans la constitution chimique du milieu intérieur. »

TZANCK s'efforce de préciser les critères permettant de déterminer ce qui revient à l'intoxication (au sens pathogénique) dans les troubles constatés. Il s'exprime ainsi :

« La dose nocive est identique pour tous. Les effets sont proportionnels aux doses. L'aspect clinique porte l'empreinte de la cause. Les lésions dépendent de la nature, de la concentration et de la durée de l'application du toxique... elles sont destructrices pour une dose et une durée suffisantes. L'expérimentation peut reproduire les troubles. »

Si nous nous en tenons à la définition de ROGER, nous sommes tentés d'attribuer très simplement la pathogénie de la leucémie benzolique à l'intoxication. Les lésions et les troubles constatés sont attribuables au benzol et nous savons que le sérum sanguin est modifié par l'absorption de benzol (voir historique).

Approfondissons quelque peu. Pour cela, reprenons un à un les signes précieux établis par TZANCK.

1° La dose nocive est-elle identique pour tous?

Non, n'importe quel sujet ne fait pas une leucémie benzolique sous l'influence de petites doses de benzol.

Pour les mêmes doses, certains sujets ne présentent pas de leucémie, d'autres présentent des états leucosiques sans leucémie sanguine, d'autres enfin font des leucémies classiques.

2° Les effets sont-ils proportionnels aux doses?

Dans une certaine mesure, oui. Les « petites doses » provoquent l'apparition de leucémies et d'états leucosiques. Mais les résultats ne sont pas néanmoins identiques.

3° L'aspect clinique porte-t-il l'empreinte de la cause?

Dans une certaine mesure, oui. Les observations ont toutes dans leur début une grande analogie, mais bientôt se précisent les différences.

4° Les lésions dépendent-elles de la nature, de la concentration et de la durée d'application du toxique?

Voyons chacun de ces points.

a) Nature du toxique.

Le toxique semble le même pour tous : un produit benzolique.

b) Concentration du toxique.

La concentration du toxique varie, mais cette concentration n'a qu'une influence secondaire; seules les doses de toxique réellement absorbées par le sujet pendant un temps donné, ont une importance primordiale.

c) Durée d'application.

La durée d'application des petites doses doit être prolongée longtemps dans tous les cas.

En plus de tout ce que nous venons de signaler au sujet de la production de lésions, notons que l'évolution d'une leucémie benzolique peut se faire longtemps après la cessation de toute absorption toxique.

5° Les lésions sont-elles destructrices pour une dose et une durée suffisantes?

Dans le cas qui nous occupe, une seule « petite dose » est évidemment toujours sans action, si elle reste unique.

La durée d'action doit être prolongée mais, bien

loin de constater des lésions destructrices, on observe au contraire la prolifération de la moelle osseuse.

6° L'expérimentation peut-elle reproduire les troubles ?

Evidemment oui, puisque LIGNAC a remarquablement réalisé la leucémie benzolique expérimentale.

La *conclusion* qui se dégage de la discussion de ces différents points est que *l'hypothèse de l'« intoxication » n'explique que fort imparfaitement la pathogénie de la leucémie benzolique.*

Biotropisme

En 1917, MILIAN définissait le biotropisme comme étant le réveil ou l'éveil de la virulence d'un microbisme latent de l'organisme sous l'influence d'un agent chimiothérapique.

Le biotropisme peut être direct ou indirect : direct, le germe en cause est celui de l'affection traitée, indirect, le germe en cause est un germe banal.

Citons, à propos du biotropisme possible dans la leucémie benzolique, le texte de MM. A. TZANCK, A. DREYFUSS et M. JAÏS :

« L'hypothèse d'une manifestation biotrope suppose le réveil d'un état infectieux qui n'est rien moins que démontré en pareil cas. On a pu cependant admettre que la leucémie était une maladie infectieuse et que le benzol a provoqué l'exaltation du germe latent. »

MM. M. PERRIN, P. KISSEL et L. PIERQUIN ont décelé, par l'hémoculture, la présence d'une streptoco-

que hémolytique chez leur malade. Aussi ont-ils posé la question d'un réveil biotrope possible. Nous avons relaté (voir historique) que dans le cas de la malade de MM. M. PERRIN, P. KISSEL et L. PIERQUIN, ces auteurs ont conclu que le streptocoque n'était, à aucun titre, une cause mais une conséquence.

Citons leur texte :

« Nous pensons aussi que, dans notre cas tout au moins, la septicémie streptococcique n'a joué qu'un rôle secondaire; apparue au terme de l'évolution, elle est la conséquence de la maladie du sang bien loin d'en être la cause, même adjuvante.

» L'altération médullaire-leucosique ou agranulocytaire n'empêche-t-elle pas la formation des polynucléaires adultes et, par là, ne supprime-t-elle point les défenses de l'organisme? Cette déficience permet la pullulation locale et même le passage dans le sang de microbes dont la variété même et la banalité excluent la possibilité d'un rôle spécifique. »

Avant d'arriver à cette conclusion, les auteurs précités ont rappelé les travaux portant sur leucémies et septicémies associées, et agranulocytoses et septicémies associées. Ils ont rappelé en particulier l'expérience intéressante de MERKLEN et ISRAEL qui ont reproduit expérimentalement chez le lapin un cas qu'ils avaient constaté en clinique d'aleucie hémorragique benzo-staphylococcique, et qui ont néanmoins conclu au rôle secondaire de la septicémie dans le syndrome sanguin.

Nous reviendrons sur cette question des rapports possibles entre septicémie et leucose.

Pour le moment, nous pouvons dire que l'étude des observations n'implique pas la nécessité d'un réveil biotropique pour expliquer la genèse de la leucémie benzolique. Il est rare qu'un germe soit signalé; lorsqu'il y en a un de mentionné, il n'a rien de spécifique.

Toutefois, il serait imprudent d'écarter systématiquement cette hypothèse, certains auteurs admettant que la leucémie est une maladie infectieuse.

Intolérance

Pour TZANCK, l'intolérance se manifeste par un ensemble de troubles causés « par des réactogènes, c'est-à-dire des agents provoquant une réaction qui ne s'explique pas uniquement par leurs propriétés chimiques ou pharmaco-dynamiques. »

TZANCK précise : « La dose nocive est individuelle. Il y a parfois épuisement de l'effet aux doses supérieures. Les manifestations peuvent être différentes selon les sujets pour une même substance donnée, et surviennent identiques chez un même sujet pour des substances différentes. »

COUILLAUT, dans sa thèse, note que cette intolérance englobe l'anaphylaxie, l'idiosyncrasie et l'hypermensibilité : « L'intolérance étant, dit TZANCK, simplement une réaction du sujet qui répond, selon son passé, selon son tempérament, selon sa mémoire morbide. »

Cette notion d'intolérance implique la notion de « terrain », dont nous avons précisément reconnu l'importance dans l'apparition des hémopathies benzoliques.

La théorie anaphylactique de FELDT appliquée aux accidents de la chrysothérapie peut-elle s'appliquer au sujet qui nous intéresse?

TZANCK et DUMAREST, BRAILLON ont attiré l'attention sur la possibilité d'une sensibilisation dans les cas attribués à l'intoxication par un agent chimique.

Reprenons les différents points de l'hypothèse de l'intolérance et voyons s'ils s'appliquent aux états leucémiques provoqués par le benzol.

1° Les propriétés chimiques ou pharmacodynamiques des petites doses de benzol suffisent-elles à expliquer les réactions constatées?

Evidemment non. Une seule petite dose ne produit rien. Il ne s'agit pas davantage d'un effet dû à l'accumulation dans l'organisme des petites doses, car lorsque cette accumulation se produit, on tombe dans « l'intoxication apparente »; à ce moment, pour que les conditions d'apparition d'une leucémie soient réalisées, il faut que l'absorption toxique soit momentanément suspendue. D'ailleurs, la leucémie peut apparaître longtemps après la cessation de toute absorption toxique.

2° La dose nocive est-elle individuelle?

Elle l'est dans une certaine mesure seulement.

Il y a des sujets chez lesquels les symptômes d'« intoxication apparente » apparaissent plus rapidement alors qu'ils ont été soumis à l'action de doses de benzol aussi faibles que celles subies par d'autres individus qui ne présentent aucun trouble apparent.

3° Y a-t-il parfois épuisement de l'effet aux doses supérieures?

Il y a toujours épuisement de l'effet leucémigène lorsque les « petites doses » sont dépassées.

4° « Les manifestations peuvent être différentes selon les sujets pour une même substance donnée »?

Effectivement, on constate tantôt différentes formes de leucémies, tantôt de simples leucoses accompagnées d'agranulocytose sanguine.

5° « Les manifestations surviennent identiques chez un même sujet pour des substances différentes »?

Nous ignorons totalement si ce dernier point est réalisable chez les intoxiqués par le benzol.

Expérimentalement, on pourrait entrevoir cette possibilité en soumettant les animaux en expérience à l'action de « petites doses » de différents toxiques leucémigènes bien choisis, y compris le benzol, et en faisant agir ces différents toxiques à tour de rôle. Si le résultat obtenu était alors un état leucémique, on serait en droit de conclure à la possibilité d'une réponse affirmative.

6° Le « terrain » a-t-il de l'importance?

Certainement, tous les individus soumis à la même action d'un produit benzolique sont loin de réaliser tous une leucémie.

7° Y a-t-il des faits qui font penser à la possibilité d'existence de phénomènes d'anaphylaxie, d'idiosyncrasie, de sensibilité, de sensibilisation, dans l'intoxication benzolique?

Rappelons que FELDT a soutenu une théorie anaphylactique tendant à expliquer les accidents de la chrysothérapie : ces derniers seraient dus à un choc

produit par la libération dans l'organisme, d'albumines pathologiques, libération produite, dans ce cas particulier, par les sels d'or.

Revenons aux expériences de BORCOMANO (voir historique).

Les deux premiers cobayes du second groupe présentent une grande analogie dans la marche de l'expérimentation et dans le résultat obtenu.

Le premier reçoit deux injections contenant $1/20$ de cc³ de benzine, une le 28 avril, l'autre le 9 mai. L'animal meurt le 19 mai sans lésions décelables à l'autopsie.

Le second reçoit deux injections contenant $1/20^e$ de cc³ de benzine, une le 30 avril, l'autre le 9 mai.

L'animal meurt le 19 mai. sans lésions décelables à l'autopsie.

Il s'est écoulé onze jours entre les deux injections pour le premier cobaye, neuf jours pour le second. Tous deux sont morts dix jours après.

Ce fait se rapproche beaucoup d'un phénomène anaphylactique. Il semble donc que, dans certains cas, les phénomènes de sensibilisation, de choc, puissent être invoqués pour expliquer l'action du benzol.

Nous avons dit, au cours de l'historique, en relatant les expériences de BORCOMANO, que le cas de ces deux cobayes pouvait être mis à part, que les deux groupes de cobayes de BORCOMANO pouvaient, sans inconvénient, se subdiviser chacun en deux sous-groupes (en particulier les deux cobayes cités méritent une mention spéciale), qu'il nous semblait possible

d'envisager les expériences de BORGOMANO comme étant en réalité plus variées que ne le laisseraient supposer leur division en deux groupes seulement et les conclusions de l'auteur qui ont le mérite justifié de la prudence, étant donné le petit nombre des expériences, mais qui auraient pu néanmoins envisager les faits différemment si l'on considère une division en quatre groupes et en particulier les cas similaires des deux cobayes signalés ici et sur lesquels BORGOMANO lui-même n'attire pas l'attention.

Disons que les phénomènes sanguins constatés par cet auteur chez ces deux cobayes diffèrent légèrement, le second ayant présenté une leucopénie bien nette. La mort survient néanmoins dix jours après la seconde injection dans les deux cas, malgré une réaction sanguine différente si l'on considère le nombre des leucocytes. Il eût été intéressant de connaître ce qui s'est passé au niveau de la moelle de ces deux cobayes. Quoiqu'il en soit, la similitude de ces deux cas nous montre une fois de plus que les modifications leucocytaires sanguines ne sont pas un signe sûr permettant une classification des cas; elle nous enseigne d'autre part la possibilité d'intervention de phénomènes voisins de ceux constatés dans l'anaphylaxie, et cela dans la pathogénie des affections dues au benzol.

Rappelons que BRAILLON a souligné la possibilité d'une sensibilisation de l'organisme pouvant concourir à expliquer l'action de l'agent chimique.

En conclusion, il semble que l'hypothèse de l'intolérance explique mieux que celle dite de l'« intoxi-

cation » et que celle dite du « biotropisme », la pathogénie des états leucémiques dus au benzol. Toutefois nous sommes obligé de constater que les faits ne concordent pas tous avec cette hypothèse qui, elle aussi, a ses insuffisances : le toxique et le facteur individuel ont tous deux leur importance.

CHAPITRE IV

PATHOGÉNIE

(suite)

Hypothèse proposée basée sur les tropismes leucocytaires

Avant d'exposer l'hypothèse que nous proposons sous toutes réserves, n'ayant pratiqué aucune expérimentation, disons que cette hypothèse est plutôt une manière commode de grouper les faits qu'une explication proprement dite.

Nous donnerons l'exposé; nous montrerons comment on peut, de cette manière, interpréter les faits, ce qui revient à les grouper, à les sérier.

L'existence de tropismes ne fait aucun doute en biologie. Les êtres vivants privés de psychisme ont leur activité réglée par des tropismes. Au fur et à mesure que l'on s'élève dans l'échelle animale, les tropismes semblent céder la place au psychisme animal basé sur l'instinct. L'existence d'un instinct n'exclut pas forcée-

ment la possibilité de tropismes. On sait qu'ils ont une importance primordiale dans la vie des insectes.

Précisons en quoi consiste la notion de tropisme. Pour cela, prenons un exemple :

Avant la fécondation, le spermatozoïde présente vis-à-vis de l'ovule un tropisme positif. Il s'agit là d'un cas de tropisme dont le mécanisme est connu. Le spermatozoïde, une fois dans les voies génitales femelles, se dirige vers l'ovule ; il subit donc de la part de l'ovule une action à distance, une attraction ; il s'agit d'un phénomène appelé tropisme ; dans le cas particulier : d'un tropisme positif. On peut exprimer ce fait en disant que l'ovule exerce sur le spermatozoïde un tropisme positif, ou en disant que le spermatozoïde subit de la part de l'ovule un tropisme positif, ou encore en disant que le spermatozoïde a pour l'ovule un tropisme positif ; toutes ces expressions expriment identiquement la même idée : l'attraction exercée à distance par l'ovule sur le spermatozoïde. Le mécanisme de ce tropisme est connu en ce sens qu'il s'agit là d'une action due à un agent chimique, fait prouvé par l'expérimentation ; ce tropisme particulier au spermatozoïde est un tropisme d'ordre chimique. En biologie, les mécanismes de tous les tropismes constatés sont loin d'être connus.

Les mouvements de l'amibe sont également, en partie tout au moins, régis par des tropismes. L'amibe présente pour les particules alimentaires un tropisme positif qui aboutit à la phagocytose de l'aliment.

La notion de tropisme est donc liée à une notion d'attraction dont le mécanisme reste à déterminer dans

chaque cas particulier. Le résultat du tropisme est un mouvement comme, par exemple, le mouvement de l'amibe, réalisé également chez d'autres cellules vivantes et appelé alors mouvement amiboïde en particulier chez les leucocytes, cellules fragiles en ce sens qu'elles ont besoin pour vivre d'un milieu bien particulier, mais qui ont leur vie propre puisqu'on a pu réaliser des cultures *in vitro* de globules blancs.

Rien ne s'oppose à considérer l'activité du leucocyte comme étant régie par des tropismes.

L'hypothèse que nous proposons est double : elle est basée sur une hypothèse physiologique qui aurait pour aboutissant l'hypothèse pathologique proposée.

Voyons l'hypothèse physiologique. Les leucocytes sont soumis dans leur activité et dans leur développement, leur évolution, à des tropismes; autrement dit, l'activité, la maturation, l'évolution des globules blancs, sont sous la dépendance de tropismes. Pour déterminer d'une façon satisfaisante ces derniers, il faudrait préciser leurs origines et leurs mécanismes. C'est là un travail énorme auquel nous ne nous astreindrons pas, tout en admettant qu'il y a là une grosse lacune que nous signalons et qui nous incite à la plus grande prudence: nous n'affirmons rien, nous proposons. Ce travail de détermination et de précision dépasse nos possibilités et le cadre d'une thèse.

Voyons ce qui nous intéresse dans la vie du globule blanc. Ce sont les phénomènes qui président à sa formation, à sa maturation, à son passage dans le sang circulant.

Premier point. — Nous admettons que l'évolution

et l'activité du globule blanc sont régies par des tropismes.

Deuxième point. — Interrogeons le simple bon sens afin d'entrevoir le minimum de tropismes capables d'influencer la formation et le passage dans le sang circulant du leucocyte. Il semble que ces tropismes soient, au minimum, au nombre de trois : un premier tropisme positif sous la dépendance duquel serait le passage dans le sang circulant du leucocyte arrivé à complète maturité; un deuxième tropisme positif qui aurait pour effet la transformation des cellules souches en leucocytes de plus en plus mûrs (l'existence de ce deuxième tropisme serait nécessaire à la maturation leucocytaire, rendrait possible l'évolution normale des cellules souches des organes leucopoïétiques, aurait pour conséquence la formation de globules blancs mûrs); le dernier tropisme serait un tropisme négatif qui aurait pour effet d'empêcher les formes immaturées de globules blancs de passer dans le sang circulant. Lorsque ces trois tropismes existent normalement, il semble que l'évolution des leucocytes et la formule leucocytaire sanguine soient elles-mêmes normales.

Voyons l'hypothèse pathologique.

On comprend fort bien que le mécanisme normal de ces trois tropismes (premier tropisme positif sous la dépendance duquel se trouverait le passage dans le sang des leucocytes mûrs; deuxième tropisme positif qui réglerait la maturation des formes jeunes de globules blancs dans les organes leucopoïétiques; le tropisme négatif qui, normalement, interdirait aux formes immaturées le passage dans le sang circulant).

que ce mécanisme normal puisse être pathologiquement faussé. Si le premier tropisme positif est supprimé, aucun globule blanc arrivé à maturité ne peut passer dans le sang; le résultat, c'est l'agranulocytose. Si le deuxième tropisme positif est supprimé, les cellules souches sont incapables de poursuivre l'évolution normale; le résultat, c'est la leucoblastose médullaire. Si le tropisme négatif est supprimé, les formes immaturées de globules blancs envahissent le sang circulant; le résultat, c'est la leucémie aiguë. Il est évident que la suppression totale de l'un quelconque de ces tropismes ne peut être que rare, mais leur atténuation, leur diminution peut se trouver réalisée en pathologie. Nous dirons donc que l'on peut interpréter les syndromes constatés (leucémies, leucoses aleucémiques, agranulocytose) comme étant sous la dépendance de l'altération d'un ou de plusieurs des tropismes normaux propres aux globules blancs inclus dans les organes leucopoïétiques. Ces tropismes seraient faussés, soit dans leurs origines, soit dans leurs mécanismes. Le benzol réaliserait d'une façon variable, suivant les doses, le dérèglement d'un ou plusieurs des tropismes signalés; d'où la variété et la variabilité des syndromes hématologiques constatés.

On doit se demander quelles sont les origines de ces tropismes. C'est ainsi que, lorsqu'on parle d'un tropisme positif existant chez le spermatozoïde, on connaît son origine : l'ovule; et même son mécanisme, tout au moins en partie, puisque ce tropisme est un tropisme d'ordre chimique; autrement dit, dans ce cas particulier, le tropisme est bien déterminé et ne

peut être mis en doute. Il n'en est pas de même pour les tropismes que nous signalons comme possibles pour les raisons que nous venons d'énumérer. Essayons néanmoins d'entrevoir une origine possible à ces tropismes.

Nous savons (voir historique, expériences de DAZZI) que le sérum des individus soumis à l'action du benzol est un sérum touché par le benzol. Il semble donc que le benzol agit sur l'organisme par l'intermédiaire du sérum sanguin. Nous sommes donc tentés de conclure que le sérum du sang circulant est à l'origine des tropismes signalés. Nous ne tirerons pas cette conclusion, les preuves étant insuffisantes. Seule une expérimentation rigoureusement scientifique pourrait déterminer les origines et les mécanismes de tropismes à l'existence desquels aucun fait ne s'oppose. tropismes que l'on pourrait alors, mais alors seulement, affirmer.

Résumons brièvement. Lorsque le premier tropisme positif est diminué, les leucocytes normaux, arrivés à maturité, passent difficilement dans le sang circulant, la conséquence, c'est la leucopénie. Lorsque le deuxième tropisme positif est dérégulé, c'est l'évolution des globules blancs qui est troublée, ces derniers arrivent difficilement à leur forme adulte : deux alternatives se présentent : ou bien le mécanisme du tropisme négatif n'est en rien troublé, en ce cas les formes anormales ne passent pas dans le sang circulant. Ou bien le tropisme négatif est atténué et des formes anormales passent dans le sang circulant. Si, seul, le mécanisme du tropisme négatif est faussé, les formes

anormales de globules blancs peuvent passer dans le sang circulant.

Cette hypothèse semble permettre d'expliquer les divers cas constatés : la leucémie avec le passage dans le sang de cellules immaturées, la leucoblastose médullaire accompagnée de leucopénie, l'agranulocytose.

Toutefois cette hypothèse reste verbale tant que le mécanisme des divers tropismes signalés est inexpliqué, autrement dit l'existence de ces trois tropismes reste à prouver. Pour le moment, l'hypothèse que nous proposons n'est, en réalité, qu'une manière commode de grouper les faits; une expérimentation délicate et dépassant nos possibilités pourrait montrer dans quelle mesure cette manière de sérier les faits correspond à la réalité (1).

Comment interpréter le retard constaté dans l'apparition des syndromes dus au benzol? CAIN a observé un cas d'intoxication benzolique mortelle chez une femme qui avait cessé depuis quinze ans tout contact avec les substances toxiques. On constate expéri-

(1) Lorsque nous avons établi notre hypothèse des tropismes leucocytaires, nous ignorions les travaux de NÆGELI et de ROHR, présentant la moelle comme étant un système clos. Nous allons rapidement résumer la manière de voir des hématologistes suisses; les hypothèses émises par ces derniers ayant place ici.

Pour ces hématologistes, la moelle est un système clos. Les globules blancs ne peuvent en sortir et passer dans le sang qu'à partir du moment où ils sont animés de mouvements amiboïdes, ce qui ne se produit qu'à leur maturité.

Dans les états pathologiques où cette maturation normale ne se produit pas, la moelle, système clos, est incapable de fournir au sang circulant de nouveaux leucocytes. Les hématologistes expliquent le passage de globules blancs immaturés dans le sang de la façon suivante : des îlots de tissu médullaire se développeraient ailleurs que dans la moelle, par exemple dans la rate, dans des organes qui à l'état embryonnaire étaient myélopoïétiques; là, la porte est ouverte et le passage dans la circulation est facile même pour les formes jeunes et pour les formes anormales.

mentalement et cliniquement la possibilité d'un retard plus ou moins long entre l'intoxication initiale et l'apparition des accidents leucémiques, l'intoxication benzolique ayant été interrompue dans l'intervalle.

Il est certain que ces accidents tardifs sont d'une interprétation difficile. L'organisme, une fois vraiment touché par le benzol, les accidents benzoliques deviennent possibles, même si ce sujet n'est plus soumis à l'action du benzol.

On peut interpréter ce fait en supposant la moelle osseuse primitivement atteinte et ne manifestant son atteinte que tardivement; tout se passerait comme si la moelle osseuse touchée compensait son atteinte, puis, cette compensation cessant, la moelle osseuse étant pour ainsi dire à bout de ressources, de brusques accidents apparaîtraient.

CHAPITRE V

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Etude de la moelle osseuse in vivo

Myélogramme

Au cours du chapitre consacré aux observations, on trouvera, pour chaque cas, les constatations nécropsiques. Il ne semble pas que ces dernières soient très différentes, qu'il s'agisse de leucémie ou qu'il s'agisse de leucoblastose médullaire aleucémique. La différence est surtout une différence d'ordre histologique portant principalement sur la formule leucocytaire.

L'anatomie pathologique peut se résumer en peu de mots : en gros, les lésions constatées sont celles que l'on rencontre habituellement dans les syndromes hémorragiques et dans les leucémies. Ce qui doit attirer spécialement notre attention, c'est l'histologie de la moelle osseuse, les résultats donnés par le myélogramme dans les leucoblastoses médullaires.

Voyons d'abord rapidement les constatations les plus fréquentes intéressant d'autres organes.

Poumons. — Ils sont, en général, congestionnés.

Cœur et péricarde. — Des hémorragies punctiformes intéressant le péricarde et même l'endocarde sont signalées.

Aorte. — Peut présenter une teinte ecchymotique par suite de suffusions sanguines sous l'endartère.

Péritoine. — Peut présenter de la congestion, de légers épanchements hémorragiques.

Intestin. — Il a été constaté, à l'autopsie, histologiquement, par MARTLAND, un cas de leucémie gastro-intestinale.

Foie. — Augmenté de volume. Tantôt pâle, tantôt aspect muscade. Histologiquement, dégénérescence graisseuse.

Rate. — En général, touchée dans sa structure : Follicules de Malpighi atrophiés, difficilement reconnaissables; tantôt hyperplasie, tantôt disparition des cordons de Billroth.

Reins. — Blanchâtres, pâles.

Pie-mère. — Congestionnée.

Encéphale. — Foyers hémorragiques.

Voyons le point le plus intéressant : la moelle osseuse.

La moelle sternale et la moelle de l'épiphyse inférieure du fémur peuvent présenter des signes d'hyperactivité (moelle rouge) alors que la moelle diaphysaire fémorale reste adipeuse.

L'état de la moelle sternale doit toujours être contrôlé ; autant que possible durant la vie, ce qui n'empêche pas un nouveau contrôle nécropsique en cas d'exitus.

Nous allons rappeler brièvement le moyen d'investigation : la ponction sternale ; puis nous verrons rapidement l'aboutissant : le myélogramme.

Ponction sternale et myélogramme

ARINKIN a établi une technique de ponction de la moelle sternale. Les éléments médullaires extraits par ponction servent ensuite à l'établissement d'un myélogramme. La technique d'ARINKIN a été modifiée par A.-R. MEYER.

J. MALLARMÉ a également publié, au sujet de cette ponction. Il se sert d'une aiguille en acier à mandrin, ce qui permet de traverser rapidement l'épaisseur osseuse, cette opération étant désagréable pour le patient. Ensuite on retire le mandrin et on ponctionne. Les aiguilles employées par MALLARMÉ sont de deux sortes : leur diamètre varie suivant le but poursuivi : aiguilles de 12/10^e aussi bien pour les enfants que pour les adultes quand il s'agit d'établir un myélogramme ; aiguilles de 15/10 lorsqu'on veut procéder à une myéloculture.

Selon MALLARMÉ, on ponctionne sur la ligne médiane, au niveau du deuxième ou du troisième espace intercostal, mais on peut également ponctionner en plein manubrium.

Citons A.-R. MEYER :

« On retire 0,5 cc³ de sang de moelle, qui est versé dans un creuset de porcelaine et employé pour la production d'un frottis. Après la coagulation du sang de moelle, le coagulum est fixé au formol Zenker et transformé ultérieurement en préparation histologique; de cette manière, on obtient aussi bien des préparations hématologiques que des préparations histologiques de tissu de moelle. »

D'après MALLARMÉ, le produit ponctionné contient de la moelle et du sang, les numérations globulaires à l'hématimètre sont impossibles; il faut recourir à l'étalement sur lame qui permet la lecture du myélogramme.

Citons le texte de MALLARMÉ :

« L'aspect des étalements n'est pas celui, lisse et moiré, d'une lame de sang. Un bon étalement a un aspect mat, troué en dentelle fine et irrégulière, terminé en pointe effilée, souvent en traînées parallèles. Dans certains cas pathologiques, l'étalement est plus dense (maladie de Biermer) ou plus fluide (agranulocytose). »

La notion de myélogramme rappelle les noms suivants : ARINKIN, HOLMES et BROUN, TEMPKA et BRAUN, YUNG et OSGOOD, SERGERDAHL, REICH, ROHR, MARKOFF, DEBRÉ et LAMY et SÉE, MALLARMÉ.

Ces auteurs ont traité du myélogramme. Il en est résulté des variations dans l'établissement d'un myélogramme type. Toutefois, le myélogramme donné par M. MALLARMÉ comme myélogramme-type, myélo-

gramme normal est en harmonie avec celui établi par MM. DEBRÉ, LAMY et SÉE. C'est ce myélogramme qui est cité par M. le professeur KISSEL, dans l'observation VII, comme représentant les chiffres normaux.

Ces derniers se rapprochent d'assez près de ceux obtenus par ELSA, SEGERDAHL, par MARKOFF, par HOLMES et BROUN, par REICH.

Les variations portent principalement sur le détail des granulocytes. Toutefois REICH, ROHR et ARINKIN ont trouvé des nombres de lymphocytes différents de celui considéré comme normal par DEBRÉ, LAMY et SÉE, ainsi que par MALLARMÉ.

Nous avons dit que l'établissement d'un myélogramme était d'une utilité incontestable pour le diagnostic précis des hémopathies benzoliques. Voyons ce que pense MALLARMÉ des renseignements qu'est susceptible de donner l'étude du myélogramme.

« Nous ne prétendons pas que la ponction sternale donne toujours la clef d'un cas embarrassant en clinique. Mais ce moyen d'exploration simple, inoffensif, peut être très utile et ses indications se résument principalement dans :

- le diagnostic des anémies, de la maladie de Biermer;
- le diagnostic des états aleucémiques;
- le diagnostic des granulocytopénies sanguines;
- le diagnostic enfin des proliférations systématisées de la moelle, cancéreuse ou non. »

Il est donc évident que, en ce qui concerne les cas qui nous intéressent, les cas d'hémopathies benzoliques, toutes les fois que le sang s'avère leucopénique,

dans tous les cas d'agranulocytose benzolique, la ponction sternale suivie d'un myélogramme s'impose; elle permet de déceler une prolifération inattendue de la moelle, une leucose médullaire que rien ne permettait de déceler.

Dans ces cas, que nous révèle l'étude du myélogramme?

L'existence d'un tissu médullaire à structure dense, hyperplasique, la majorité des éléments figurés de la moelle étant constituée par des myéloblastes.

CHAPITRE VI

TRAITEMENT

Ce chapitre ne peut être que court, étant donné l'insuffisance actuelle de la thérapeutique dans les cas de leucémies et de leucoses.

Le traitement des leucémies dues au benzol est celui des leucémies en général.

Par conséquent la radiothérapie mérite d'être citée en premier. Elle peut donner des survies.

Le thorium X, malgré ses inconvénients, pourrait être essayé avec prudence.

Chose curieuse, le benzène a été employé dans le traitement de la leucémie benzolique; il est vrai que cette thérapeutique n'a été usitée que chez des malades dont on ignorait alors que l'étiologie de la leucémie constatée était imputable au benzol; chez ces mêmes malades, dès que l'étiologie benzolique fut bien établie, il ne fut plus question de traitement par le benzène. Voyons néanmoins les résultats de cette thérapeutique. On trouvera ces faits dans les observations IV et V :

c'est avant l'examen médical de M. SABRAZÈS et de ses collaborateurs que fut employé le benzène. Dans un cas, il donna de violentes coliques et son emploi ne put être, de ce fait, continué. Dans l'autre cas, le benzène s'avéra un adjuvant utile de la radiothérapie.

L'arsenic peut être employé.

Les extraits médullaires et spléniques sont indiqués.

Deux thérapeutiques différentes des thérapeutiques classiques des leucémies ont été proposées.

MM. SABRAZÈS, J. BIDEAU et P. GLAUNÈS ont préconisé, dans les leucémies myélogènes, la splénectomie après régression, obtenue par la radiothérapie, du volume exagéré de la rate.

L'école bordelaise conseille l'emploi de l'acide ascorbique (vitamine C cristallisée) par les différentes voies buccale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse. La dose à employer serait de 0 gr. 10 à 0 gr. 20 par jour.

Les traitements antianémiques sont évidemment des adjuvants utiles.

La pratique de la transfusion est indiquée.

Les traitements antihémorragiques peuvent être envisagés : notons que, là aussi, l'acide ascorbique est indiqué, surtout employé par la voie intraveineuse.

Il est un médicament qui mérite discussion. C'est le nucléotide de pentose. Il a donné des résultats dans l'agranulocytose. Doit-on l'employer dans les proliférations, leucoblastoses médullaires s'accompagnant d'agranulocytose sanguine? MM. TZANCK, DREYFUSS et JAÏS l'ont essayé (observation VI) sans succès. Il mérite néanmoins d'attirer l'attention.

CHAPITRE VII

PARALLÈLE entre **L'INTOXICATION BENZOLIQUE** **ET DIVERSES INTOXICATIONS**

Il serait intéressant de comparer les syndromes dus au benzol à ceux que provoquent d'autres toxiques. Toutefois, ne voulant ni étendre exagérément ce travail ni sortir de notre sujet, nous ne donnerons qu'un parallèle rapide entre l'intoxication benzolique et d'autres intoxications, afin de rappeler certaines analogies et, s'il y a lieu, quelques différences. Il est intéressant de noter que des syndromes comparables peuvent apparaître après action de toxiques différents.

Un toxique nous intéresse spécialement, c'est le radium. Les syndromes qu'il provoque sont nettement comparables à ceux provoqués par les petites doses de benzol. Des leucémies dues à l'intoxication lente et

prolongée par les émanations du radium ont été signalées; on peut considérer que l'étiologie de ces leucémies réside dans l'intoxication par les petites doses de radium. Des crypto-leucémies ont été également signalées (P.-Emile WEIL).

Le radium, comme le benzol, est employé dans le traitement des leucémies; tous deux sont néanmoins capables de provoquer l'apparition de leucémies et d'états leucémiques.

Le cancer des radiologistes pose la question des rapports existant entre leucémies et néoplasmes. Rappelons que le benzol peut provoquer l'apparition de tumeurs.

L'intoxication par le pyramidon mérite également d'être mise en parallèle avec l'intoxication benzolique. Le pyramidon a été rendu responsable d'agranulocytoses.

HOFFMANN compare l'action du pyramidon et du benzol. Il considère que le pyramidon agit parce que contenant un noyau benzénique.

BOLTON soumet un chien à l'action du pyramidon, un autre à l'action du benzol; tous deux présentent une leucopénie légère.

Le pyramidon lui-même, accusé parfois de produire une agranulocytose, s'avère lui aussi capable de provoquer parfois un phénomène inverse : une augmentation du nombre des globules blancs. La revue *Le Sang* (1937) relate des expériences où il a été obtenu de l'hyperleucocytose; l'auteur se demande si, parmi les cas d'agranulocytose signalés après ingestion de pyramidon, certains ne seraient pas des formes

leucopéniques des leucémies myéloblastiques. Cette opinion mérite discussion.

D'autres intoxications peuvent être mises en parallèle avec l'intoxication benzolique.

Le benzopyrène modifie le sang et les organes hématopoïétiques.

Le goudron, agent cancérigène connu, s'avère lui aussi capable de produire des leucémies.

Les accidents de la chrysothérapie comprennent des cas d'agranulocytose. COUILLAULT, dans sa thèse, se demande si l'altération du sel d'or n'est pas responsable de ces cas.

Même dans l'intoxication par les sels d'or, il a pu être constaté une réaction de la moelle osseuse.

Il serait intéressant de comparer dans le détail l'action des divers composants du benzol. Il y aurait là matière à une expérimentation délicate, exigeant un nombre énorme d'expériences, évidemment conduites scientifiquement, et qui aurait pour résultat de préciser enfin la part de chaque composant du complexe benzol dans l'apparition des leucémies benzoliques. Il y aurait lieu, non seulement d'expérimenter chaque composant séparément, mais de réaliser des intoxications par de petites doses de plusieurs de ces composants, de façon à mettre en évidence l'influence possible de leur association, certains d'entre eux pouvant renforcer l'action de l'élément le plus leucémigène. Le benzol n'est pas un corps simple, mais un mélange. Il y aurait donc gros intérêt à expérimenter sur la souris blanche chacun des éléments du benzol et de réaliser l'intoxication par toutes les combinaisons possibles obtenues

en associant diversement ces éléments. C'est là un travail énorme, autant chimique que biologique, qui nous dirait scientifiquement et sûrement le rôle du benzène, le rôle des impuretés, le rôle de leurs associations dans l'étiologie des leucémies benzoliques. Actuellement, nous savons que le complexe benzol, à petites doses longtemps continuées, peut provoquer l'apparition de leucémies; mais tout ce que l'on peut dire sur les rôles respectifs du benzène et des diverses impuretés ne s'appuie sur rien de vraiment probant.

Nous terminerons ce chapitre en constatant que le benzol n'est pas le seul toxique leucémiegène; mais c'est lui qui montre, de la façon la plus typique, la triple action possible d'un toxique agissant sur le sang et les organes hématopoïétiques : action curative, production de leucopénie, production de leucémies. Le mécanisme intime d'action du benzol n'est pas encore complètement élucidé.

CHAPITRE VIII

QUESTIONS POSÉES PAR L'EXISTENCE DES LEUCÉMIES ET LEUCOSES D'ORIGINE BENZOLIQUE

L'existence de leucémies et leucoses d'origine benzolique pose diverses questions. Nous n'envisagerons que cinq d'entre elles.

- 1° Y a-t-il des relations entre leucémies et anémies?
- 2° Quelles relations existent entre leucémies et leucoses médullaires?
- 3° Y a-t-il des relations entre leucémies et agranulocytose?
- 4° Existe-t-il des relations entre leucémies et septicémies?

5° L'existence de leucémies et leucoses benzoliques est-elle en faveur de relations entre leucémies et cancers?

Envisageons séparément chacune de ces questions.

Relations entre leucémies et anémies

BORGOMANO, dans sa thèse, s'appuie sur le premier et unique cas de leucémie benzolique qui est à la base de son travail pour poser la question des rapports possibles entre leucémies et anémies graves.

BORGOMANO apporte une preuve étiologique et une preuve clinique; d'autre part, l'existence de leucémies leucopéniques, dont il pressent l'existence dans l'intoxication benzolique, sans qu'aucun cas puisse alors être signalé, lui semble en faveur de rapports possibles entre leucémies et anémies.

La preuve étiologique repose sur ce fait que, dans la salle où travaillait le malade de BORGOMANO, deux autres malades sont signalés non leucémiques (seul le sujet leucémique y était resté cinq ans), mais présentant, l'un des épistaxis à répétition, l'autre une anémie grave, du purpura hémorragique et de l'hyperglobulie blanche.

La preuve clinique consiste dans l'analogie de symptomatologie de l'anémie grave benzolique et de la leucémie aiguë benzolique.

La leucémie aiguë leucopénique, la leucose aleucémique peut en imposer pour une anémie grave.

Nous avons vu que la ponction sternale est, dans ce cas, très précieuse.

Les corps radio-actifs peuvent réaliser tantôt des anémies pernicieuses, tantôt des leucémies (ajoutons : des crypto-leucémies, des leucoses), dans des conditions apparemment très voisines. BORCOMANO fait appel à la notion de leucanémie, association de leucémie et d'anémie pernicieuse.

BORCOMANO conclut :

« Par conséquent, il ne faut pas considérer l'anémie pernicieuse et la leucémie aiguë comme deux maladies autonomes et indépendantes l'une de l'autre. »

Il est une manière simple d'envisager la question. Lorsque la série blanche prolifère à l'excès, l'activité des organes hématopoïétiques est déviée au détriment de la série rouge, d'où l'anémie concomitante. L'hyperplasie médullaire portant sur la série blanche peut donc entraîner un déficit de la série rouge.

Certes, si l'hypothèse que nous avons proposée sous toutes réserves avait une base expérimentale solide, elle pourrait peut-être s'étendre à l'explication de ces syndromes apparemment doubles.

Relations

entre leucémies et leucoses médullaires

Les leucémies aleucémiques, c'est-à-dire les leucémies ne se manifestant pas par le passage dans le sang circulant de cellules immaturées, sont parfois appelées par les auteurs états aleucémiques. Il est plus juste de grouper, sous le terme global d'« états leucémiques », les leucémies ne se manifestant par aucune

modification de la formule leucocytaire sanguine ; cette expression « états leucémiques » doit englober les leucémies proprement dites, les leucémies localisées et les leucoses ou leucémies aleucémiques. Le fait que des états leucopéniques méritent néanmoins l'appellation de leucémies montre que les relations entre leucémies et leucoses sont très étroites.

La différence existant entre une leucose aleucémique et une leucémie réside en ce que les globules blancs néoformés ne passent pas dans la circulation. Les leucémies aleucémiques ne semblent pas néanmoins fort différentes des leucémies vraies. Ce qu'il faut expliquer, c'est le silence de la formule leucocytaire sanguine. Pour cela, il faudrait déterminer les lois auxquelles obéissent les leucocytes normaux et les leucocytes pathologiques pour passer dans le sang circulant.

Nous pouvons dire que les relations existant entre leucémies et leucoses sont très étroites. Il s'agit là de syndromes très voisins. Le benzol provoque tantôt une leucémie vraie, tantôt une leucose.

Relations entre leucémies et agranulocytose

Si l'on admet que la leucose aiguë leucopénique est très voisine de la leucémie aiguë, pour ne pas dire assimilable à la leucémie aiguë, on doit se poser la question des rapports existant entre leucémies et agranulocytose. Nous ramènerons le problème aux relations existant entre leucémie leucopénique et agranulocytose.

MM. PERRIN, KISSEL et PIERQUIN ont posé le problème. Citons leur texte :

« Il reste à déterminer les rapports exacts qui existent entre leucémie aiguë leucopénique et agranulocytose. Sans doute l'étiquette de faits de passage, de formes de transition entre les deux affections masque-t-elle surtout, comme le dit MALLARMÉ, l'embarras de ceux qui les observaient cliniquement et qui n'avaient pu avoir recours, pour trancher le débat, à la ponction du sternum. On peut toutefois se demander si ces deux processus ne sont pas malgré tout voisins et si l'empoisonnement progressif de la moelle osseuse ne réalise pas, dans un premier stade, une prolifération monstrueuse de cellules malades, caractéristique de la leucose aiguë, pour aboutir ensuite à la stérilisation définitive et à la mort de la moelle caractéristique de l'agranulocytose vraie. »

Les constatations sont les suivantes : dans l'agranulocytose, leucopénie portant sur les globules blancs granuleux du sang, c'est-à-dire les polynucléaires; dans la leucémie leucopénique, même constatation, mais, cette fois, la moelle osseuse n'est plus aplasique, elle est dense, hyperplasiée.

MM. TZANCK, JAÏS et DREYFUSS ont parlé de prolifération réactionnelle de la moelle osseuse. En ce cas le mot leucémie ne pourrait plus être prononcé qu'avec prudence; il s'agirait d'agranulocytose s'accompagnant d'une prolifération médullaire réactionnelle avec impossibilité de passage dans la circulation des leucocytes néoformés. On s'expliquerait que la moelle

devienne secondairement aplasique après avoir manifesté une réaction transitoire.

Quelle que soit l'explication admise en ce qui concerne la parenté de ces deux syndromes, il semble que la prolifération réactionnelle ou pathologique de la moelle osseuse s'accompagnant de leucopénie, permette de penser à des relations possibles entre leucémies et agranulocytose.

La formation des globules blancs, le passage de ces derniers dans le sang, obéissent à des mécanismes précis. Le belzol est l'agent perturbateur. On comprend qu'un organisme touché puisse réagir différemment selon le degré de perturbation dans le fonctionnement de ces divers mécanismes.

Il y a donc entre ces syndromes différents à étiologie commune, des relations certaines.

Relations entre leucémies et septicémies

De nombreux auteurs ont recherché si les leucémies et l'agranulocytose ne pouvaient pas être attribuées à un germe microbien.

Citons quelques noms.

Pour les leucémies : BACALOGU et ENACHESCO ; BRULÉ, HILLEMAND, J. COTTET et SÉGUIER ; CORNIL, VERNEJOUL, LLUCIA et PAILLAS ; DONATH ; FLANDIN. BACALOGU et ENACHESCO ; FLANDIN, LENÈGRE, ANDRÉ, BOUSSER, GALLOT et J. BERNARD ; JUNG-BLUTH ; LEMIERRE et LEVESQUE ; OLMER et BOUDOU-RESQUES ; RAYBAUD et JOUVE ; TRÉMOLIÈRES et LANÇON ; TROISIER et BARIÉTY.

Pour l'agranulocytose : ACHARD; M^{lle} ANDLAUER; BACALOGU et LITARCZEKI ; BARIÉTY ; BOCAGE et FILLIOL ; BRIX ; BRODIN et DUMAS ; CHALIER et NAUSAC ; CHIARI et REDLICHER ; CONNER ; COUILLAUT, sous la direction de M. le professeur DE LAVERGNE ; DESBUCQUOIS ; EKKELIS ; FRED et DAMASTREK ; FRIEDMANN ; GAUTIER et FAUVERT ; HUEBER ; HUSER ; ISRAEL, sous la direction de M. MERKLEN ; JACOBOWITZ ; KAZNELSON ; LAUTER ; LEMIERRE, LAPORTE, BROCARD et FRUMUSAN ; LENNABI et TESTOLUI ; LICHTENSTEIN ; M^{lle} LOWETT ; MARCHAND ; PAVLICA ; RAILLET ; RAILLET et GINSBOURG ; RIBADEAU, DUMAS et POISOT ; SCHEER ; SCHULTZE ; STURSBERG ; TURK ; WERNER et DAVID ; ZKOWSKI.

MM. PERRIN, KISSEL et PIERQUIN ont déjà traité cette question (rapports possibles entre les leucémies et leucoses d'une part, et l'infection d'autre part) à propos du cas publié par eux de leucose benzolique s'accompagnant d'une infection streptococcique.

Ces auteurs, après avoir rappelé les travaux d'ISRAEL (qui ne considère pas l'infection comme ayant une part importante), concluent :

« Nous pensons aussi que, dans notre cas tout au moins, la septicémie streptococcique n'a joué qu'un rôle secondaire; apparue au terme de l'évolution, elle est la conséquence de la maladie du sang, bien loin d'en être la cause, même adjuvante.

» L'altération médullaire — leucosique ou agranulocytaire — n'empêche-t-elle pas la formation des polynucléaires adultes et, par là, ne supprime-t-elle point les défenses de l'organisme? Cette déficience

permet la pullulation locale et même le passage dans le sang de microbes dont la variété même et la banalité excluent la possibilité d'un rôle spécifique. »

On comprend que la leucopénie portant principalement sur les polynucléaires diminue la résistance de l'organisme aux infections.

Les syndromes leucopéniques benzoliques sont tous comparables, qu'ils se compliquent ou non d'infections.

En dehors de l'intoxication benzolique, de nombreux germes ont été signalés, soit dans les cas de leucémies, soit dans l'agranulocytose. Leur variété exclut évidemment un rôle spécifique. Toutefois ne peut-on considérer que ces germes réalisent une sorte de toxoinfection? Certes, la théorie de MOLLGARD considérant que l'agent chimique provoquerait dans l'organisme une irruption brusque d'endotoxine bacillaire, d'où l'agranulocytose parfois signalée après chrysothérapie, est actuellement rejetée. Mais lorsqu'aucune étiologie précise ne peut être invoquée alors que l'infection existe, on peut se demander si cette infection ne réalise pas une véritable intoxication d'origine microbienne, ou si cette infection ne se développe qu'à la faveur de la déficience de l'organisme; les cas expérimentaux signalés où l'infection provoquée semble à l'origine du syndrome leucémique ou agranulocytaire semblent prouver tout au moins que cette infection (sans spécificité) a contribué à l'apparition du syndrome; il est possible que cette infection expérimentale réalisée chez un sujet en état de déficience déterminerait une intoxication microbienne qui, dans les conditions normales, ne produirait ni leucémie ni agranulocytose,

mais qui, dans certains cas particuliers, suffirait à déclencher l'apparition de syndromes tout prêts à apparaître, en supprimant les dernières résistances d'un organisme déjà touché et prédisposé.

En conclusion, actuellement, nous sommes en droit de considérer que les leucémies, les leucoses, l'agranulocytose n'ont pas, en général, pour étiologie une infection, pour deux raisons : jusqu'ici, aucun germe ni aucun virus spécifique n'a pu être incriminé; les cas qui relèvent d'une étiologie connue non microbienne mais chimique semblent prouver qu'il n'est pas nécessaire de faire appel à l'infection pour établir l'étiologie de ces syndromes. Il est néanmoins possible de considérer qu'il existe des cas où une infection non spécifique a favorisé l'apparition du syndrome hématologique.

Relations entre leucémies et néoplasmes

La leucémie a été considérée comme un cancer du sang. Nous savons que les produits leucémiegènes sont capables de provoquer aussi l'apparition de tumeurs néoplasiques.

L'étude de l'action du benzol confirme pleinement cette idée. Il y a donc des relations entre leucémies et néoplasmes.

CHAPITRE IX

APERÇU SOCIAL ET MÉDICO-LÉGAL DE LA QUESTION DE LA LEUCÉMIE BENZOLIQUE

Le benzolisme est une affection professionnelle. L'emploi du benzol est assez répandu dans l'industrie. Nous verrons donc tout d'abord dans quels cas il y a possibilité d'intoxication benzolique; autrement dit où manipule-t-on les produits benzoliques?

Il résulte de l'étude de l'historique que les produits benzoliques sont surtout employés dans les usines où l'on manipule le caoutchouc. C'est ainsi que dans les fabriques de roues de caoutchouc, dans les fabriques de boîtes de conserves, dans les fabriques de toiles caoutchoutées, dans les fabriques de chaussures, partout où l'on emploie une dissolution de caoutchouc dans la benzine ou le benzol, les ouvriers sont exposés à l'intoxication benzolique, tout au moins dans certains

ateliers. Dans les fabriques de chaussures, l'opération dangereuse est celle du collage où l'ouvrier se sert d'une dissolution de caoutchouc dans le benzol; vers la fin de l'opération, les vapeurs benzoliques se dégagent forcément, puisque cette dernière n'est menée à bien que grâce à l'évaporation du benzol.

Les ateliers d'essorage du pyramidon sont également dangereux, puisqu'au cours de cette opération se dégagent des vapeurs benzoliques.

MM. SABRAZÈS, BIDEAU et GLAUNÈS ont signalé le danger d'intoxication pour les graisseurs de machines. L'essence elle-même contient des produits benzéniques. Dans les garages d'automobiles, partout où il y a des machines à graisser, à entretenir avec des huiles contenant du benzol, il y a danger d'intoxication. Remarquons toutefois que les garages d'automobiles ont, en général, une excellente ventilation.

Les huiles de graissage peuvent être débarrassées des produits benzéniques. Rappelons que la marine militaire exige que les produits de graissage qu'elle emploie ne contiennent pas de benzène.

Il semble que ce soit à peu près uniquement par inhalation que, pratiquement, se produise l'intoxication benzolique. C'est dans les ateliers où les ouvriers respirent des vapeurs benzoliques que se rencontrent les cas de benzolisme.

DUMAS a donné, dans sa thèse, une bonne classification des diverses industries où existe le danger d'intoxication benzolique. Les ouvriers y seraient exposés dans les industries où l'on prépare les produits benzéniques et dans celles où l'on emploie ces mêmes

produits, soit comme solvant (colle au benzol des fabriques de pneus, vernis au benzol des fabriques de bidons d'étain, etc.), soit comme produit chimique, soit comme combustible (DUVOIR). Les ateliers où l'on emploie le benzol comme solvant seraient les plus dangereux.

Les industries que nous avons signalées appartiennent à peu près toutes à cette catégorie. L'évaporation du solvant benzolique présente des dangers certains.

MM. J. SABRAZÈS, J. BIDEAU et P. GLAUNÈS ont signalé le danger du benzol dans les miroiteries à propos d'un cas personnel de leucémie benzolique. Dans cette industrie, on emploie un vernis au benzol; ce toxique sert également à décaper les vieilles glaces.

Voyons l'état de la question du point de vue médico-légal.

Les travaux considérés par la loi comme pouvant avoir pour conséquence le benzolisme sont les suivants : production du benzol et son utilisation; rectification de la benzine considérée comme ayant pour formule chimique C^6H^6 ; extraction de corps gras, dégraissage des os, des peaux d'osiers; fabrication des matières colorantes; teinturerie; dégraissage; préparation des plumes, fabrication et réparation des pneumatiques; fabrication de tissus, vêtements, chapeaux caoutchoutés à l'aide de la benzine.

La liste des travaux assujettis est insuffisante. Elle mériterait d'être complétée; ce que nous savons de l'utilisation du benzol et du danger présenté par les petites doses milite en faveur de cette opinion.

Nous lisons sous la plume de MM. J. SABRAZÈS et J. BIDEAU :

« Le décret du 16 octobre 1935, relatif à la déclaration obligatoire des maladies d'origine professionnelle mentionne parmi les agents toxiques susceptibles d'être incriminés « le benzène et ses homologues (toluène, xylène, etc.) et leurs dérivés halogénés, nitrés et animés, notamment les chlorobenzènes, les nitrobenzènes, le dinitro - et le trinitroluène, l'aniline et ses dérivés, le paraphénylène diamine, le chloronaphtalène ».

» Les huiles de graissage n'avaient pas été mises en cause jusqu'à présent. Nous avons pensé qu'il était urgent de signaler le danger qui peut résulter de l'emploi de celles, parmi ces huiles, qui contiennent par trop d'hydrocarbures benziniques, benzoliques ou benzéniques. »

Voyons la liste des maladies indemnisées :

- 1° Troubles gastro - intestinaux benziniques s'accompagnant de vomissements répétés;
- 2° Polynévrites benziniques des membres inférieurs;
- 3° Troubles oculaires benziniques (névrite optique);
- 4° Purpura hémorragique;
- 5° Anémie progressive s'accompagnant de leucopénie et de mononucléose;
- 6° Accidents aigus (coma, convulsions).

Cette fois encore, cette liste est incomplète : les leucémies benzoliques méritent d'y figurer.

Le délai de responsabilité est d'un an après cessation du travail dangereux.

Nous savons que les accidents dus au benzol peuvent survenir à retardement. Ce délai est donc une mesure prudente; il peut, dans certains cas, s'avérer insuffisant.

Le plus simple est de considérer comme affection professionnelle, relevant du benzolisme, toute affection imputable à l'étiologie benzolique à retardement ou non, le sujet présentant cette affection ayant subi l'action du benzol de par le genre de travail auquel il était astreint.

La prophylaxie des accidents dus aux produits benzéniques a fait couler beaucoup d'encre. On est allé jusqu'à proposer le port d'un masque. Les ingestions de lait considérées comme antitoxiques sont inefficaces.

Résumons la prophylaxie préconisée :

- 1° Remplacement du produit benzénique par un produit moins toxique et non volatil, toutes les fois que cela est possible;
- 2° Surveillance médicale du personnel;
- 3° Ventilation énergique;
- 4° Cessation du mode d'occupation dès la première atteinte, ce qui exige un diagnostic précoce.

L'existence de leucémies benzoliques complique singulièrement la question de la prophylaxie des affections dues au benzol. En effet, un ouvrier soumis, de par son travail, à l'action de faibles doses de benzol,

arrêtant son travail dès qu'il y a troubles de l'économie, le reprenant dès que tout est rentré dans l'ordre, se trouve donc les conditions qui, expérimentalement, ont été prouvées par LIGNAC, comme étant les plus favorables à l'éclosion d'une leucémie benzolique : cet ouvrier subit l'intoxication par de « petites doses » de benzol. Il est évident que cette intoxication latente, larvée, est difficile sinon impossible à déceler. On ne doit cependant pas attendre l'apparition des symptômes pour agir, symptômes qui peuvent apparaître à retardement, longtemps après cessation de l'action du benzol lorsqu'il a agi suffisamment longtemps. Quelle devra être la prophylaxie de la leucémie benzolique ?

Il résulte des expériences de LIGNAC que le temps d'intoxication le plus court qui permette d'obtenir une leucémie benzolique chez la souris blanche est de dix-sept semaines. Il résulte de l'étude des observations humaines de leucémies benzoliques que le temps d'intoxication fut toujours beaucoup plus long.

Tout ouvrier travaillant dans une atmosphère benzolique et présentant des arrêts de travail sans cause médicale suffisante, devrait être examiné du point de vue hématologique. Le médecin doit avoir le souci de rechercher si le sujet n'est pas à la limite de l'intoxication apparente ; en ce cas la cessation momentanée et répétée de l'absorption toxique n'empêche pas la réalisation des conditions d'éclosion d'une leucémie. Les chefs d'entreprise où l'on emploie les produits benzoliques devraient, eux aussi, être renseignés : premièrement afin d'écarter suffisamment tôt du travail dangereux les ouvriers présentant les signes d'intoxi-

cation par les « petites doses »; secondement afin d'intervenir pour modifier les conditions dans lesquelles travaillent les ouvriers des ateliers où ont été dépistés des sujets présentant ces signes.

Il est évident que les mesures de prophylaxie proposées : suppression du toxique (si possible), surveillance médicale, sont excellentes.

Le diagnostic précoce ne peut se faire que par une pratique plus fréquente de la numération et de la formule globulaires sanguines ainsi que par la pratique de la ponction sternale suivie de l'établissement et de l'étude du myélogramme.

Certes, jusqu'ici, la leucémie benzolique est rarement signalée; mais combien de cas n'ont sans doute pas été attribués à leur véritable étiologie? Combien de leucoblastoses médullaires sont passées inaperçues, cachées sous le masque de l'agranulocytose, sans qu'aucune ponction sternale, sans qu'aucun myélogramme aient été pratiqués?

Les produits les plus usuels (articles caoutchoutés, chaussures, miroirs, etc.) peuvent coûter et ont déjà coûté la vie à des ouvriers. Est-ce là une rançon obligatoire des exigences matérielles de l'actuelle civilisation? Il ne semble pas. C'est ainsi que, dans les fabriques de chaussures, on peut tout aussi bien utiliser comme adhésif une dissolution de caoutchouc dans de l'essence de pétrole qu'une dissolution dans du benzol: or l'essence, lorsqu'elle ne contient pas anormalement des produits benzéniques comme en contient l'essence de tourisme actuelle (jusqu'à 35 % de benzène), est peu toxique; pourquoi alors employer.

dans ce cas, le benzol comme solvant? Il y a, en général, une insuffisance dans les précautions prises, insuffisance due à la méconnaissance de l'importance du danger.

Lorsque, devant les étalages brillamment éclairés des magasins s'arrête le badaud, n'éprouverait-il pas un serrement de cœur s'il pensait à ce que peuvent coûter des objets usuels, nécessaires, à des ouvriers fidèles à leur entreprise, à des ouvrières pâles et anémiées, qui paient parfois de leur vie ce service social élémentaire : le travail quotidien?

CONCLUSIONS

1° L'existence d'états leucémiques provoqués par l'intoxication benzolique est actuellement bien établie.

Expérimentalement, LIGNAC a pu déterminer, chez la souris, une leucémie, en intoxiquant cet animal par le benzol.

Il existe, d'autre part, dans la littérature, neuf observations de leucémies benzoliques, dont une observée par nous à la clinique de M. le professeur Maurice PERRIN.

2° Les leucémies sont susceptibles de survenir chez des sujets soumis à une intoxication lente et prolongée par de petites doses de benzol.

3° Les états leucémiques post-benzoliques peuvent revêtir différentes formes cliniques : leucémies chroniques, myéloïde ou lymphoïde, leucémie aiguë, leucose aiguë leucopénique.

4° La pathogénie de ces leucémies benzoliques n'est pas complètement élucidée. L'hypothèse du biotropisme peut être écartée. Il semble qu'il s'agisse d'un processus d'intoxication, particulièrement lent, réali-

sant une irritation des tissus leucopoïétiques. Le rôle du terrain est d'une extrême importance.

5° Le diagnostic des leucémies benzoliques présente une double difficulté. Il faut, tout d'abord, ne pas méconnaître l'intoxication.

D'autre part, la leucémie benzolique se présente souvent sous forme de leucose aleucémique. Elle peut être alors confondue avec un syndrome agranulocytaire, dont on connaît la fréquence, au cours de l'intoxication benzolique.

Seul le myélogramme permet le diagnostic différentiel entre les deux affections.

6° Malgré leur rareté, les leucémies benzoliques présentent un grand intérêt doctrinal : leur existence montre qu'un même toxique agissant sur le même tissu leucopoïétique est susceptible de déterminer, suivant les conditions de dose et de terrain, soit des syndromes de déficit et d'aplasie, soit des états d'irritation et d'hyperplasie leucémique.

BIBLIOGRAPHIE

I. ETUDE DES FORMES CLINIQUES

d'après M. PERRIN, P. KISSEL et L. PIERQUIN

Leucose aiguë benzolique

Paris Médical, n° 28, 25 juin 1938, p. 533

1° Leucémies et septicémies.

BACALOGLU et ENACHESCO : Leucémie lymphatique aiguë. Streptococcie. *Le Sang*, 1932, p. 233.

BRULÉ, HILLEMAND, J. COTTET et SÉGUIER : Leucémie aiguë apparue après une inoculation septique. *S.M.H.P.*, 23 février 1934, p. 315.

CORNIL, VERNEJOUL, LLUCIA et PAILLAS : La leucémie aiguë monoblastique. Ses rapports avec l'infection. *Progrès Médical*, 11 janvier 1936.

DONATH : Infections à staphylocoques avec transition en leucémie aiguë. *Wien. Klin. Woch.*, 1930, p. 1470.

FLANDIN, LENÈGRE, ANDRÉ, BOUSSER, GALLOT et J. BERNARD : Septicémie à streptocoques et dysplasie hémoleucocytaire à rechutes (leucémie aiguë?). *S.M.H.P.*, 1934, p. 356.

JUNGBLUTH : Contribution à l'étude de l'origine infectieuse de la leucémie lymphatique aiguë. *Le Sang*, 1931, p. 101.

LEMIERRE et LEVESQUE : *S.M.H.P.*, 1932.

OLMER et BOUDOURESQUES : *Annales de Médecine*, avril 1937, p. 265.

PAGNIEZ : L'évolution du problème de la leucémie. *Presse Médic.*, 1^{er} juillet 1936.

RAYBAUD et JOUVE : Leucémie aiguë lymphoïde. Présence d'un streptocoque dans le sang. *S.M.H.P.*, 15 janvier 1937.

TRÉMOLIÈRES et LANÇON : Un cas de leucémie suraiguë. *Le Sang*, 1932, p. 501.

TROISIER et BARIÉTY : Infections associées à B. Paratyphique et B. Eberthoides au cours d'une leucémie myéloïde. *S.M.H.P.*, 4 mai 1934, p. 610.

2° Agranulocytose et septicémies.

COUILLAUT : Contribution à l'étude de la pathogénie et de la prévention des syndromes agranulocytaires. Accidents de la chrysothérapie. *Thèse*, Nancy, 1936, p. 29.

ISRAEL : Étude clinique et expérimentale des hémopathies benzoliques et d'une aleucie vraie (absence de globules blancs dans le sang) benzo-staphylococcique. *Thèse*, Strasbourg, 1934.

LEMIERRE, LAPORTE, BROCARD et FRUMUSAN : Pullulation streptococcique dans la moelle osseuse dans deux cas d'agranulocytose avec anémie. *S.M.H.P.*, 21 juin 1935, p. 1058.

3° Agranulocytose. Leucémie aiguë leucopénique. Différenciation par le myélogramme.

Bibliographie in SABRAZÈS et SARIC : Angines lympho-monocytaires, agranulocytose, leucémies leucopéniques. MASSON, Paris, 1935.

DEBRÉ, LAMY et SÉE : La myélographie. *S.M.H.P.*, 13 décembre 1935.

DEBRÉ, LAMY, SÉE et MALLARMÉ : *Presse Médic.*, 14 nov. 1936.

MALLARMÉ : *Thèse*, Paris, 1937.

4° Leucémies benzoliques.

BORGOMANO : Contribution à l'étude de l'intoxication benzolique. Leucémies et benzène. *Thèse*, Lyon, 1928.

DELORE et BORGOMANO : *Journal de Médecine de Lyon*, 20 avril 1928.

FALCONER : *American Journal of medical sciences*. Septembre 1935.

HAMILTON : *Arch. of Pathology*, t. II, pp. 434-454 et 601-637, 1931.

LIGNAC : *Klin. Wochenschrift*, 21 janvier 1933, et *Krankheitsforschung*, avril 1928.

SABRAZÈS, MURATET et PAJAUD : In thèse de PAJAUD, Bordeaux, 1907.

SABRAZÈS, BIDEAU et GLAUNÈS : *Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux*, n^{os} 22, 25, 43, 46, 1937.

TELEKY : *Klin. Woch.*, 25 mars 1933.

WEIL : *S.M.H.P.*, 15 février 1932.

II. BIBLIOGRAPHIE CORRESPONDANT AUX DEUX PÉRIODES DE NOTRE HISTOIRE

1^{re} Première période (1848-1897-avril 1928).

1858. MONNERET : Sur un cas d'empoisonnement par la benzine. *Arch. génér. de Méd. de Paris*, II, p. 291.
1861. GUYOT : Intoxication par la benzine. *Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*.
1878. BÉNECH : Action physiologique de la benzine. *C. R. de la Soc. de Biologie*, p. 363.
REYNAL : Propriétés thérapeutiques et toxiques de la benzine. *Moniteur des Hôp. de Paris*, XXII, p. 435.
- REY : Effets toxiques et emploi thérapeutique de la benzine. *Gaz. Méd. de Lyon*, t. XIII, pp. 260, 283, 304.
1880. BÉNECH : *C. R. de la Soc. de Biologie*, p. 353.
1883. NEUMANN et PABST : Accidents produits par la benzine. *Assoc. p. Avanc. des Sciences*, XII, 1025.
1885. LAMBERT (G.) : De l'action topique de la benzine dans les affections psoriques. *Bull. de Thérap.*, t. XLVIII, p. 268.
1891. LANGDON : Benzine comme parasiticide. *Cincinnati Lancet Chimie*, 1891, XXVI, p. 167.
1892. LANGDON : Nouveaux remèdes. *Cincinnati Lancet Chimie*, p. 190.
1893. KELYNACK (T.-N.) : Sur un cas d'empoisonnement aigu par la benzine. *Medicine chron.*, Manchester, XIX, p. 112, novembre.

1895. DENIGÈS (G.) : Sur deux combinaisons de sulfate mercurique avec le thiophène permettant le dosage de ce corps dans le benzène du commerce. *Journal de Pharmacie et de Chimie*.
1896. HALLER et MICHEL : Sur un procédé de purification des carbures renfermant des thiophènes. *Bull. de la Société Chimique de Paris*, mars 1896.
1897. CHASSEVANT : Action de la benzine sur les micro-organismes. *Journal de Physiologie et de Chimie*, II, p. 440. Article « benzène », in *Dictionnaire de Physiologie* de BICHET.
- SANTESSON :
- a) *Arch. für Hygiene*, vol. XXXI, p. 336.
 - b) Intoxication benzolique. Congrès de Moscou.
 - c) *Fall of Kronisk forgitning med. Stenkolsyare benzin. Hygiea*, L. XII, p. 155.
- LE NOIR et CLAUDE : Sur un cas de purpura attribué à l'intoxication par la benzine. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, p. 125.
1907. LANGLOIS et DESBOUIS :
- a) L'action des vapeurs de benzol sur le sang. *Hygiène générale et appliquée*, p. 149.
 - b) Des vapeurs hydrocarbonées sur le sang. *Journal de Physiologie et Pathologie*, n° 2, 15 mars, t. IX, p. 253.
- SABRAZÈS, MURATET et PAJAUD : Sur la toxicité expérimentale des benzines et sur les modifications qu'elles impriment à l'état du sang chez le cobaye, le lapin et le chien. Procès-verbaux de la Soc. Linnéenne de Bordeaux.
- PAJAUD : Contribution à l'étude pharmacologique et toxicologique des benzines; leur action sur les rapports réci-proques des éléments du sang et sur divers organes. *Thèse*, Bordeaux.
- REUTER : *Wiener Med. Wochens*, n° 9-10.
1908. DUKE (W.-W.) : *Variation in the Platelet count. Ist cause and clinical significance*, *The Journal of Med. Assoc.*, t. LXV, p. 147, 7 juillet.
1910. SELLING : *A preliminary report of some cases of purpura hemorrhagica due to benzol poisoning*. *John's Hopkins hosp. Bull. Baltimore*, n° 33, t. XXI.

1911. PAPPENHEIM : Le benzol dans les leucémies. *Zeits. f. exp. Path.*, p. 39.

SELLING :

a) *Investigation into several Cases of poisoning by vapors of benzol. Johns Hopkins hospital. Bull. Baltimore*, janvier, t. XXII, p. 8.

b) *J. Soc. chim. industr.*, Londres, t. XXX, p. 519.

1912. KORANYI (Von) : *Berliner Klin. Woch.*, XXIX et t. XLIX n° 25, p. 357, 15 juillet.

KIRALIFY (Von) : *Wien. Klin. Woch.*, n° 35, 29 août.

LEHEMANN : *Arch. für Hygiene*.

1913. PAPPENHEIM : *Wiener. Klin. Woch.*, anno 26, p. 48.

DORI : *Wiener. Klin. Wochen.*, anno 26, n° 49, p. 2.034.

SELLING : *Benzol as leucotoxine, Studies of the degeneration and regeneration of the blood and hematopoietic organs. John's Hopkins report monograph.*, n° 2.

ARNETH : *Deutsche Med. Wochensch.*, t. L, pp. 733 et 781.

AUBERTIN et PARVU : *Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 23 mai.

BABONNEIX : *Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 30 mai.

DEUTSCH : *Wiener. Klin. Wochen.*, anno 26.

KIRALIFY (Von) :

a) *Virchow's Arch.*, vol. 219.

b) *Berliner. Klin. Woch.*, anno 26, n° 43.

c) *Wiener. Klin. Woch.*, anno 26.

MUHLMANN : *Deutsch. Med. Woch.*

NEUMANN : *Wiener. Klin. Woch.*, anno 26.

SANGUINETTI : *N. Zanichelli Bologna*, in thèse Laurent Moss, Paris, 1920.

SCHUR : *Wiener. Klin. Woch.*

SPLIEGLER : *Wiener. Klin. Woch.*, anno 26.

STERN : *Wiener. Klin. Woch.*, anno 26.

WACHTEL : *Deuts. Mediz. Woch.*, anno 36.

WINTERNITZ et HIRSCHFELDEN : *Studies upon experimental pneumonia in rabbits. J. of. Medicine*, t. XVII, p. 657.

1914. BIANCHI :

a) *Atti della R. Academia dei Fisiocritici in Siena*, série IV, vol. VI, p. 43.

b) *Pathologica*, 1914, vol. VI, p. 415.

CHASSEVANT : Empoisonnement par les benzines. *Bull. de la Soc. Méd. légale de France*, p. 251.

- JULIEN et BONN : Sur un cas d'intoxication mortelle par les vapeurs de benzine. *Bull. Soc. Méd. légale de France*, p. 89.
- PAPPENHEIM : *Zur Benzolbehandlung der Leukämie und sonstiger Blutkrankheiten. Zeitschrift für experimentelle Path. u. Therapie*, t. xv, p. 39.
- RUSK : *The effect of benzolintoxication leucolysins and leucopenia on the formation leucolysins and precipitins. Univ. Calif. Publications pathology*, t. II, p. 1.139.
- SOHN : *Wiener Klin. Woch.*, n° 16.
- WHITE et GAMMON : *Transactions of Ass. of amer. phys.*, t. XLIX, p. 3.332.
1915. BIANCHI : *Archivio per la Science med.*, vol. XXXIX, n° 1.
- CAMP et BAUMGARTNER : *Inflammatory reaction in rabbits with a severa leucopenia. The J. of Experien. Med.*, XXXII, p. 174.
- FRANK : *Aleukia hemorrhagica. Berliner Klinische Wochenschrift*, pp. 961, 1.062.
- WEISCOTTEN, SCHWARTZ et STEENSLAND :
- a) *The action of benzol. J. of Med. Researches*, t. XXXIII, n° 1, p. 27.
 - b) *The action of benzol. J. of Med. Researches*, t. XXXIII, n° 1, p. 127 (Boston).
1916. ARNETH : *Deutsche Med. Wochensch.*, n° 22, p. 660.
- HEKTOEN : *The affect of benzene on the production antibodies. Journ. of Infections diseases*, t. XVI, p. 69.
- KROL (E.-K.) : *Traitement de la leucémie chronique par le benzol. Roussky Vratet*, xv, n° 39.
- WEISKOTTEN, SCHWARTZ et STEENSLAND : *The action of benzol. J. of Med. Researches*, t. XXXV, p. 63.
1917. HARRINGTON : *Industriel benzol poisoning. Boston Med. Arch. Chim.*, p. 203.
- WEISKOTTEN, SCHWARTZ et STEENSLAND : *The action of benzol. J. of Med. Researches*, t. XXXVII, p. 215.
- YACOEL : *Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 27 janvier.
1918. BOURGÈS : *Sur un cas de leucémie chronique traité par le benzol. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, décembre.
- LECONTE : *Arch. Mal. du Cœur*, février, p. 120.
- NOBÉCOURT, GIRAUD et C. RICHET FILS : *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 21 juin.

- VAQUEZ et YACOEL : Traitement des leucémies par le benzol.
Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 25 janvier 1918,
t. XLII, pp. 68-73.
1919. CHAUFFARD et M^{lle} BERNARD : *Presse Médicale*, 3 juillet,
p. 361.
- WEISKOTTEN et STEENSLAND : *Action of benzol. Diphasie
leucopenia as polynuclear amphophil phenomena. J. of
Med. Resear.*
- 1919-1920. MOSS (Laurent) : Applications thérapeutiques du benzol. *Thèse*, Paris.
1920. DELARUE : De l'intoxication chronique par le benzol. *Thèse*,
Paris.
- LAUNOY et LÉVY-BRUHL :
- a) De l'action comparée du benzène et du cyclohexane
sur les organes hématopoïétiques. *C. R. de la Soc.
de Biologie*, 28 février, t. LXXXIII, p. 215.
 - b) De l'action comparée du benzène et du cyclohexane
sur les éléments figurés du sang. *Bull. de la Soc. de
Chimie biologique*, juin, t. II, n° 3, p. 145.
 - c) Benzène. *C. R. de la Soc. de Biologie*, février.
- MAURIAU et MOUREAU : La fragilité leucocytaire. Recher-
ches cliniques et expérimentales. *Journal Médical Fran-
çais*, juin.
1921. AUBERTIN et DELAMARE : Traitement de la leucémie par le
benzol. *La Médecine*, mars, t. II, n° 6, pp. 479-480.
- BIANCHI : *Biolog. Médic.*, août-septembre, p. 436.
- DAZZI : Mode d'action du benzène sur les éléments du sang.
Giornale di Clinica Méd., 30 octobre, t. II, p. 16.
- FONTANA (G.) : *Giornali di Cliniq. Medica*, n° 3.
- LÉVY-BRUHL : L'action leucotoxique du benzène. *Biolog.
Méd.*, août-septembre, n° 10.
- SCHISLER et BROWN : Les variations des myélocytes du
sang leucémique au cours des traitements. *Méd. Record*,
26 mars.
- STIÉNON : Leucémie myéloïde traitée par le benzol. *Le
Scalpel*, 15 janvier.
1922. AUBERTIN et DELAMARE : Traitement de la leucémie myé-
loïde par le benzol. *Journal Méd. Français*, t. XI, n° 10.
- AUBERTIN et LABBÉ : Anémie splénique chez un enfant
traité par le benzol. *Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de
Paris*, 28 juillet.

CHAMBOVET :

- a) Intoxication par le benzène. Etude toxicologique, clinique et médico-légale. *Thèse*, Lyon.
- b) Les petits signes du benzinisme. *Journal de Médecine de Lyon*, 20 novembre, p. 709.

DAZZI : *Presse Médicale*, 11 février, p. 131.

DUVOIR :

- a) *Paris-Médical*, 25 novembre.
- b) A propos des intoxications par le benzène et les benzols. *Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 24 novembre, p. 1541.

FAURE-BEAULIEU et LÉVY-BRUHL :

- a) Intoxication benzolique professionnelle. Anémie grave avec purpura hémorragique. Syndrome médullaire fruste. *Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 10 novembre, p. 1466.
- b) Intoxication benzolique. *Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 16 novembre.
- c) *Progrès Médical*, 25 novembre.
- d) Sur la nature de l'agent toxique en cause dans un cas d'anémie benzolique professionnelle (en réponse à DUVOIR). *Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 30 novembre, p. 1543.

FLANDIN et ROBERTI : Purpura hémorragique mortel dû à l'intoxication professionnelle par les vapeurs de benzol. *Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, p. 58.

FONTANA (G.) : Nouvelles recherches sur le sang dans l'intoxication par le benzol. *Arch. des Maladies du Cœur et des Vaisseaux*, mai, p. 333.

KOHN-ABREST, BORDAS et CHASSEVANT : Intoxication benzolique. *Soc. Méd. légale de France* (séances de mai-juillet).

KOHN-ABREST : A l'occasion du travail d'ETTINGER sur la toxicité du benzène et des benzols. *Bull. de la Soc. Méd. lég. de France*, juin, t. XIX, n° 5, pp. 64-65.

MAURIAC et GALIACY : De l'action du benzène (C⁶H⁶) sur les leucocytes et la fragilité leucocytaire. *C. R. de la Soc. de Biolog.*, 16 décembre.

ETTINGER :

- a) A propos de deux cas d'intoxication chronique professionnelle par le benzol. *Bull. de la Soc. de Méd. lég. de France*, mars, p. 24.

- b) Intoxication par le benzol. *Bull. de la Soc. de Méd. lég. de France*, mai, t. XIX, n° 3.
- PERREIRA : *Cont. ao estudo do tratamento das leucemia pelo benzols, obs clinica et estudo hematologica*, Thèse, Lisbonne.
- SABRAZÈS : *C. R. de la Soc. de Biolog.*, mars, t. L, p. 207, Bordeaux.
- VAQUEZ et YACOEL : Un cas de leucémie myéloïde traité depuis sept ans par le benzol et hématologiquement guéri. *Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, p. 1168.
1923. GALIACY (Jean) : De l'action du benzène, du thorium X et d'un sérum leucoeytolytique sur les leucoeytes et la fragilité leucoeytaire. Recherches expérimentales et cliniques. *Thèse*, Bordeaux.
- MAURIAC et GALIACY : Recherches expérimentales sur l'action du benzène, du thorium X et d'un sérum leucoeytolytique sur les globules blancs. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 5 décembre.
- HARVEN (DE) : Formule hémoleucoeytaire du cobaye normal. *C. R. de la Soc. de Biolog.*, août-septembre, n° 26 (séance du 26 juillet).
- MASATOSHI-TAHARA : Contribution à la reconnaissance anatomopathologique de l'action du benzol sur les différents organes et sur le sang. (Rapports scientifiques de l'Institut gouvernemental pour les maladies infectieuses de l'Université de Tokio), t. II, pp. 459-462.
1924. CHALIER et CHEVALIER : Le syndrome anémique dans les leucémies. *Journ. de Méd. de Lyon*, p. 229.
- CRÉMIEU : La forme anémique grave de l'intoxication benzénique. *Journ. de Méd. de Lyon*, p. 251.
- FAURE-BEAULIEU et LÉVY-BRUHL : Les altérations sanguines de l'intoxication benzénique. *Ann. de Méd.*, p. 97.
- HEIM (F.), AGASSE-LAFONT (E.) et FEIL (A.) : Le benzolisme chronique professionnel dans l'industrie du caoutchouc. *Presse Médicale*, 7 juin.
- POLICARD et BERNHEIM : Documents expérimentaux concernant les variations de la sensibilité à l'action du benzol. *Lyon-Médical*, 31 août, p. 302.
1926. HULTGREN : *Bull. de la Soc. de Biolog. de Suède*, 3 sept.
1927. SILBERBERG : *Med. Klinik*, 27 mai, p. 798. Cité dans le *Traité du Sang* GILBERT et WEINBERG 1 par SABRAZÈS, p. 257.

1928. BALTHAZARD : Intoxication par les hydrocarbures. *Nouveau Traité de Médecine*, t. VI, p. 202.

2° Deuxième période (à partir d'avril 1928).

- 1928 (20 avril). DELORE et BORGOMANO : Leucémie aiguë au cours de l'intoxication benzénique. Sur l'origine toxique de certaines leucémies aiguës et leurs relations avec les anémies graves. *Journ. de Méd. de Lyon*, p. 227.
1928. BORGOMANO (Jean) : Contribution à l'étude de l'intoxication benzénique. Leucémies et benzène. *Thèse*, Lyon.
- 1928 (avril). LIGNAC (G.-O.-E.) : *Blastomartige Erkrankung der Weissen Mans durch chronische Benzolvergiftung und ihre Beziehung zur Leukämie*. *Krankheitsforschung*, t. VI, pp. 97-130.
1928. LAIGNEL-LAVASTINE, LÉVY (Robert) et DESOILLE (H.) : Un cas mortel d'anémie aplastique, hémorragique par intoxication benzénique professionnelle. *Bull. de la Soc. de Méd. des Hôp. de Paris*, 13 juillet, p. 1.264.
- RIVET (L.) et GUÉDÉ (M.) : Intoxication benzénique mortelle. *Bull. de la Soc. de Méd. des Hôp. de Paris*, 20 juillet, p. 1.234.
1929. CANUYT, WILD et ISRAEL : Un cas d'aleucie hémorragique. *Bull. de la Soc. de Méd. des Hôp. de Paris*, 1^{re} juillet, p. 836.
1931. DUSTIN : Remarques sur les effets caryoclasiques du benzol. *C. R. de la Soc. Belge de Biolog.*, 27 juin, p. 1.567.
- HAMILTON (Alice) : *Benzene (Benzol) Poisoning*. *Arch. of Pathology*, t. II, pp. 434-435 et 601-637.
1932. BAMESREITER : Expériences nouvelles sur la toxicité quantitative des vapeurs d'essence et de benzol. *Arch. für Hygiene und Bakterio*, t. CVIII, n° 3.
- Presse Médicale* : Les intoxications professionnelles par la benzine et le benzol. *Presse Médicale*, 28 déc., n° 104.
- WEIL (P.-Emile) :
- a) La leucémie post-benzolique. *Bull. et Mém. de la Soc. de Méd. des Hôp. de Paris*, 15 février, t. XLVIII, pp. 193-198.
 - b) La leucémie post-benzolique, 29 octobre, t. XLVI, pp. 750-752.

1933. FALCONER (E.-H.) : *Instance of lymphatic leukemia following benzol poisoning. American Journal of Medical Sciences*, septembre, vol. 186, pp. 353-361.

FEIL : Le benzolisme professionnel. *Presse Méd.*, 21 janvier, n° 61.

HEIM DE BALZAC et AGASSE-LAFONT : Intoxications mortelles ou de gravité variable en série par l'emploi d'un adhésif solubilisé par le benzène. Indications prophylactiques. *Académie de Médecine*, 4 juillet.

LIGNAC (G.-O.-E.) :

a) *Die Benzolleukämie bei Menschen und weissen Mäusen. Klinische Wochenschrift*, 21 janvier, t. XII, pp. 109-110.

b) Cité par WEIL (P.-Emile) : *In hémopathies benzoliques. Paris-Médical*, 5 août, p. 112.

TELEKY (L.) : *Die Chronische Benzolvergiftung. Bemerkungen zur Arbeit G.-O.-E. Lignac. Klinische Wochenschrift*, 25 mars, t. XII, pp. 472-473.

WEIL (P.-Emile) : Les hémopathies benzoliques. *Paris-Médical*, 5 août, p. 112.

WEIL (P.-Emile) et LEHMANN : Un cas d'anémie grave hyperchrome d'origine benzinique. *Soc. d'Hématologie*, 5 juillet, *In Sang*, t. VII, p. 865.

1934. DUMAS (Guy) : Les intoxications par les produits benzéniques : benzènes, benzols et benzines. *Thèse*, Nancy.

BRODIN (P.) et DUMAS (J.) : Un cas d'aleucie hémorragique aiguë à streptocoques. *Bull. de la Soc. de Méd. des Hôp. de Paris*, 1^{er} juin, p. 836.

NOEL, FIESSINGER, MERKLEN (Fél.-Pierre) et BROUET (G.) : Deux cas d'aleucie hémorragique. *Bull. de la Soc. de Méd. des Hôp. de Paris*, 26 janvier, p. 174.

MERKLEN et ISRAEL (L.) : Intoxication par le benzol : aleucie hémorragique, autrement dit « hypoleucie hémorragique avec anémie ». *Soc. Franç. d'Hématologie* (séance du 5 mai), *In Sang*, n° 6, p. 700.

ISRAEL (Léon) :

a) Etude clinique et expérimentale des hémopathies benzoliques et d'une aleucie vraie benzo-staphylococcique. *Strasbourg-Médical*, 5 octobre.

b) Etude clinique et expérimentale des hémopathies benzoliques et d'une aleucie vraie (absence de globules dans le sang) benzo-staphylococcique, *Thèse*, Strasbourg.

1936. GLIBERT (D.) : Les intoxications chroniques par le benzol et ses homologues. *Revue de Pathologie et de Physiologie du Travail*, Bruxelles, juin.
1937. Les leucémies dans les miroiteries. *Gazette Hebdomadaire des Sciences Médicales de Bordeaux*, 20 novembre.
- GLÉBERT (M.) : *Bruxelles-Médical*, 21 mars.
- SABRAZÈS, BIDEAU et GLAUNÈS : *Gazette Hebdomadaire des Sciences Médicales de Bordeaux*, n^{os} 22, 25, 43, 46.
- TZANCK (A.), DREYFUSS (A.) et JAÏS (M.) : Leucoblastose médullaire (hémopathie post-benzolique et...). *Le Sang*, p. 550.
- LEBLOND (S.) : Anémie pernicieuse avec subleucémie provoquée par le benzol chez un ouvrier. *Laval-Médical*, janvier.
- PRELI (L.) : Intoxication industrielle chronique par le benzol. *La Medicina de Lavoro*.
- TARA (S.) : Benzénisme larvé (enquête sur le) chez les ouvriers d'une région industrielle de la grande banlieue de Paris. *Le Sang*, p. 529.
1938. PERRIN (Maurice), KISSEL (Pierre) et PIERQUIN (Louis) : Leucose aiguë benzolique. *Revue Médicale de Nancy*, 1^{er} avril, t. LXVI, n^o 7, p. 322.
- PERRIN (Maurice), KISSEL (Pierre) et PIERQUIN (Louis) :
- a) Etude clinique et hématologique de neuf cas d'intoxication professionnelle par le benzol. *Paris-Médical*, 18 juin, n^o 25 : *Sociétés savantes*, p. xv; *Société Médicale des Hôpitaux* (séance du 10 juin).
 - b) Leucose aiguë benzolique. *Paris-Médical*, 25 juin, n^o 28, p. 533.
1939. PERRIN (M.), KISSEL (P.), PIERQUIN (L.) et GAYET (P.) : Importance du myélogramme pour le diagnostic et le pronostic des états de granulocytopenie sanguinè. *Société de Médecine de Nancy*, 11 janvier; *Revue Médicale de Nancy*, 1^{er} avril, n^o 7, pp. 244-289.
- PIERQUIN (Louis) : Recherches expérimentales sur les modifications et réactions médullaires provoquées par l'intoxication benzolique. EN PRÉPARATION.

III. PUBLICATIONS DIVERSES

- ACHARD : Leçons sur les maladies du sang. MASSON, 1931.
- Priapisme révélateur d'une leucémie myéloïde. *Paris-Médical*, 14 juin 1930.
- ACHARD, RAMOND et FOIX : Résistance et activité des globules blancs dans les leucémies. *Soc. de Biologie*, 3 avril-1909, p. 560.
- AMEILLE, KUDLESKI et JOSEPH (R.) : Aleucie hémorragique d'apparition retardée, observée au cours du traitement par la crisalbine. *Soc. Méd. des Hôp.*, 1^{er} décembre 1933, p. 1.428.
- ANDERSEN et BANG (O.) : La leucémie ou leucose transmissible des poules. *Festskrift Bernhard Bang*, 1928, p. 355.
- ANDLAUER (M^{lle}) : Un cas d'agranulocytose secondaire à une septicémie à staphylocoque doré. *Strasbourg-Médical*, septembre 1932.
- ARNETH :
- a) *Berliner Klin. Wochensch.*, 1905, n° 28.
 - b) Réaction myéloïde pseudo-leucémique. *Deutsche Mediz. Woch.*, 1927, t. LIII, p. 1.505.
- ARNOLDSON : Quelques particularités hématologiques dans l'intoxication benzénique. *Communications aux premières journées internationales de pathologie et d'organisation du travail*, Paris, 2-6 juin 1937.
- ARNOVLJEVITCH : Variation du nombre des leucocytes chez l'homme normal. *Thèse*, Strasbourg, 1923.
- ASCHER (Richard) : Les lubrifiants : nature, examen et emploi. *Guide de l'Industriel*, traduit de l'allemand par Georges LEHR, capitaine d'aéronautique. Librairie Polytechnique Charles BÉRANGER, 1925.
- AUBERTIN : Leucémie chez les radiologistes. *Soc. Fr. d'Electroth. et de Radiologie*, mai 1931, et *Gaz. Méd. de France*, 15 juillet 1931.
- AUBERTIN et BEAUJARD : Sur le mécanisme de la leucopénie produit expérimentalement par les rayons X. *Soc. de Biologie*, 7 mars 1909.
- AUBERTIN et PARVU : Traitement de la leucémie myéloïde par le benzol. *Soc. Méd. des Hôp.*, 23 mai 1913.
- AUBRY (M.) et CAUSSE (J.) : Le venin de vipère Daboia dans l'épistaxis. *Presse Méd.*, 23 décembre 1936, n° 103.
- BEAUJARD :
- a) La radiothérapie dans les leucémies. *Thèse*, Paris, 1905.

- b) La radiothérapie de la leucémie myéloïde. *Journ. Méd. Franç.*, octobre 1932.
- c) Radiothérapie des leucémies. Livre jubilaire de M.-A. BÉCLÈRE, 1936.
- BÉCLÈRE : La radiothérapie dans les leucémies. (Dix-septième congrès international de médecine de Londres, 6 août 1913.) *Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 30 mai 1913.
- BENZIS et CONTOMERCOS : Essai d'auto-hémothérapie dans deux cas de leucémies chroniques. *Le Sang*, 1930.
- BERNARD (Jean) : Polyglobulie et leucémie provoquée par les injections intramédullaires de goudron. *Thèse*, Paris, 1936.
- BESREDKA : La leucotoxine et son action sur le système leucocytaire. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1900, p. 390.
- BOHAR (S.) : Angine agranulocytaire après ingestion de dinitro-phénol. *The Journal of the Amer. Med. Assoc.*, juillet 1934.
- CHALIER et NAUSSAC : Angine agranulocytaire avec streptococcémie. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 31 mai 1932.
- CHALIER, NAUSSAC et MARTIN : *Le Sang*, 1933.
- CHRISTOFFERSEN (N.-R.) et POLACK (E.) : Deux cas d'agranulocytose guéris par extrait hépatique (Exhépa) donné par voie parentérale (*Ugeskrift f. Leeger*, 1936, 98, 48). *Le Sang*, 1937, p. 515.
- CLERC (A.), STERNE (J.), DELAMARE (Jean) et PARIS (R.) : Sur les effets coagulants et hémostatiques de l'alcool octylique primaire au cours des syndromes hémorragiques. *Presse Méd.*, 28 octobre 1936, n° 87.
- COIFFÉ : La thérapeutique de la leucémie lymphatique chronique : rayons X, radium, thorium X. *Thèse*, Bordeaux, 1922.
- CONDAT (M^{lle}) : Leucocytolyse et fragilité leucocytaire. *Thèse*, Paris, 1916.
- COTTI (L.) et LARIZZA (P.) : Influence de l'acide ascorbique sur la coagulation du sang. *Klin. Woch.*, 15 février 1937, t. xv, n° 7.
- COUILLAUT (Serge-Jacques) : Contribution à l'étude de la pathogénie et de la prévention des syndromes agranulocytaires. Accidents de la chrysothérapie. *Thèse*, Nancy, 1935-1936.
- DANGELEZ (A.) : Les maladies professionnelles donnant droit à réparation légale. Législations belge et française. MASSON et C^{ie}, édit., Paris, 1936.
- DANIELOPOLU, MARCOU et GINGOLD : Les accidents produits par le benzène, le pyramidon, le dinitrophénol. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 29 octobre 1935.

- DREYFUSS : Les succès du nouveau traitement de la diathèse hémorragique. *Presse Méd.*, 8 avril 1936, n° 29.
- DUMAREST (F.), LEBŒUF (F.) et MOLLARD (H.) : Intoxication, biotropisme, intolérance au cours des accidents de la chrysothérapie. *Journ. de Méd. et de Chir. Prat.*, avril 1932.
- ELLERMANN : *The leucosis of fowls and leucemia problems*. Glyndendal London, 1921.
- Encyclopédie Médico-Chirurgicale.*
- ENGEL : La toxicologie du benzol et de ses homologues. Communication. Premières journées internationales de pathologie et d'organisation du travail, 2-6 juin 1937, Paris.
- ENGELKES (H.) : Traitement des hémorragies par la vitamine C. *The Lancet*, 7 décembre 1935, n° 5.838.
- GOODMANN : *On the leucocytotoxins of normal serum*. *Journal of infect diseases*, 30 mars 1908.
- GUDZENT : *Congrès allemand de Médecine*, 1912, p. 247; *Berliner Klin. Wochens.*, 1912, t. L, n° 20, p. 933; 1912, n° 38, p. 1.785.
- HUET (P.-C.), TRAMUSET (R.) et KORESSIOS (N.-T.) : Traitement des hémorragies par le venin de vipère Daboïa. *Soc. Laryng. des Hôp. de Paris*, 16 mars 1936.
- ISRAEL (L.), HANNS (A.) et SACREZ (R.) : Sarcome lymphoblastique avec image sanguine de leucémie myéloïde. *Soc. de Méd. du Bas-Rhin*, séance du 22 juillet 1933.
- ISRAELS (M.-G.-G.) : *Treatment of lymphatic leukaemia (with special reference to the use of iodine)*. Traitement de la leucémie lymphatique (en insistant spécialement sur l'emploi de l'iode). *Brit. Med. J.*, 1935, t. I, pp. 1.021-1.023.) *Le Sang*, 1937, p. 290.
- ISRAEL-OSKAR : *Traité pratique d'histologie pathologique*.
- JEANBRAU : Sur la transfusion du sang. Cinquième congrès de chirurgie, 20 juillet 1920.
- JESPEREN : *Deutsch. Mediz. Woch.*, 1913.
- JOLY :
- a) Sur la distribution des leucocytes dans les différentes parties de l'arbre circulatoire. *C. R. Soc. de Biologie*, 20 juillet 1918, t. XXXI, p. 756.
 - b) Rayons X sur les leucocytes. *C. R. Soc. de Biologie*, juin-juillet 1923.
 - c) *Traité d'Hématologie*. MALOINE, Paris, t. I - II; t. II, pp. 978-994.

KOST (E.-A.) et RACHMAN (V.-I.) : Sur la clinique des leucémies atypiques dites états leucémoïdes. Cités par *Le Sang*, 11 juin 1938, n° 6, p. 614.

KOHN-ABREST : *Traité de Toxicologie*.

LAUBRY et MARCHAL : Article leucémie. In *Nouveau Traité de Pathologie interne*, DOIN.

LAYET : Hygiène des professions. *Encyclopédie d'Hygiène*, 1894.

LE BLAYE : *Archives des Maladies du Cœur*, 1914, p. 488.

LEUCKART : *Arch. für Pathologische anatomie*, 1864, t. XXIX, p. 467.

LEWIN et POUCHET : *Traité de Toxicologie*, « Benzol », p. 487.

MALLARMÉ (Jacques) :

a) Etude du myélogramme normal et pathologique. G. DOIN.

b) Le myélogramme normal et pathologique. *Le Sang*, 1937, p. 804.

c) A propos de la ponction sternale. *Le Sang*, 1936, t. x, p. 6.

MANOUKHINE : Recherches cliniques sur l'origine des leucocytolysines et antileucocytolysines. *Ann. des Maladies du Cœur*, juin 1912; *C. R. Soc. de Biologie*, 1912, p. 686.

MARBERG (C.-R.) et WILES (H.-O.) : Extraits de la moelle jaune de l'os dans la granulocytopenie. *Journ. Am. Med. Ass.*, 11 décembre 1937, t. CIX, n° 27, pp. 1.965-1.966.

MARCHAL (G.), MAUREL (G.) et PORGE (J.) : Syndrome agranulocytaire accompagné de nécrose du maxillaire supérieur par intoxication benzolique professionnelle. *Le Sang*, 1937, p. 430.

MARCHAL (Georges), PORGE (Jean) et DENNEWALD : Sur les leucémies à monocytes. *Le Sang*, 1937, p. 561.

MAURIAC et SABOUAT : Méthode d'évaluation de la fragilité leucocytaire. *C. R. Soc. de Biologie*, 5 avril 1919.

MAURIAC et GALLIAC : Les variations du nombre des leucocytes, leur mécanisme. *Journ. de Méd. de Bordeaux*, 25 janvier 1923.

MEDLAR (E.-M.) : Mégacaryocytes (étude des) du sang circulant de lapins ayant reçu en injections du benzol et de la saponine. *Le Sang*, 1937, p. 42.

MERKLEN, ISRAEL (L.) et GOUNELLE (H.) : Subleucémie aiguë ayant débuté par un syndrome hémogéno-hémophilique. *Paris-Médical*, 5 août 1933.

MERKLEN et ISRAEL (L.) : Quelques données relatives aux anémies et à leur traitement. *Phare Médical*, décembre 1933, n° 132.

METCHNIKOFF :

a) Résorption des cellules. Sérum antileucoeytaire. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1899.

b) Sur les cytotoxines. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1900, p. 369.

METTIER (S.-R.) et STONE (R.-S.) : Effet de l'irradiation par les rayons X sur la production des plaquettes chez les malades atteints de purpura hémorragique essentiel thromboeytopénique. *The Amer. Journ. of the Med. Sciences*, juin 1936, t. CXCI, n° 6.

MEYER (A.-R.) : Sur la technique de la ponction de la moelle osseuse sternale. Cité par *Le Sang*, 1937, p. 512.

MICHELEAU (P.-E.) : Des anticorps : anticorps spécifiques. Déviation du complément, p. 222. Leucoeytose, p. 274. In *Eléments de Pathologie générale* (DOIN, édit.), 1921.

Monde Médical (Le), 1936-1937.

MOUQUIN : Données récentes sur l'agranulocytose. *Gaz. Méd. de France*, février 1935.

MOUREAU : Fragilité leucoeytaire. *Thèse*, Bordeaux, 1919.

MUHLMANN : *Deutsch. Med. Woch.*, 1913.

NAUNYN : *Zeitschr. Chem.*, 1886, p. 122.

OBERLING et GUÉRIN : Lésions tumorales en rapport avec la leucémie transmissible des poules. *Bull. Assoc. Franç. pour l'Etude du Cancer*, mars 1933, t. XXII, pp. 180-212.

PAGNIEZ (Ph.) : L'évolution du problème de la leucémie d'après quelques travaux récents. *Presse Méd.*, 1^{er} juillet 1936, n° 53.

PAISSEAU (G.), FERROIR (J.) et GAUTIER (J.) : Leucémie aiguë avec tumeurs osseuses, leucopénie et agranulocytose. *Paris-Médical*, 9 juillet 1938, n° 28.

PAVLICA (F.) et GROSSER (R.) : Aleucie hémorragique due à une septicémie à pyocyaniques. *Casop. Lek. Cesk.*, 13 décembre 1929.

PLUM (P.) : *Agranulocytosis due to amidopyrin*. L'agranulocytose consécutive à l'emploi du pyramidon. (*Lancet*, 1935, t. I, pp. 14-20.) *Le Sang*, 1936, p. 291.

RIEUX : A propos de la leucanémie. *La Médecine*, mars 1924, p. 463.

ROQUE : Traitement actuel des leucémies. *Journ. de Méd. de Lyon*, 20 avril 1922, p. 225.

ROSENTHAL : *Benzin Vergiftung und Benzin Missbrauch*. *Cent. f. un Med.*, Leipzig, t. xv, p. 281.

- SABRAZÈS : Hématologie clinique. *Soc. d'Edit. Scient.*, Paris, 1900;
Gaz. Hebd. des Sc. Méd. de Bordeaux, novembre 1908.
- Sang (Le), 1937, p. 997 : Contribution à la question des agranulocytose du pyramidon.
- Sang des Radiologistes (Le) : *Problèmes actuels de pathologie médicale*. MASSON, 1932 (2^e série).
- SCHEER : Agranulocytose mortelle après injection de vaccin antityphique. *Med. Klin.*, avril 1934.
- SILVA MELLO (Da) : *Zeitsch. f. Klin. Med.*, 1915, vol. 81.
- SIMONDS and JONES : *The effects of injections of benzol upon the formation of antibodies*, t. XXXIII.
- SIREGOL : La splénectomie dans les leucémies. *Thèse*, Bordeaux, 1913.
- STORTI : Modifications morphologiques du sang et des organes hématopoïétiques chez le rat blanc par injections intramédullaires de 1,2 benzopyrène. *Le Sang*, 1937, p. 749.
- TANON : Rapport au sujet de l'emploi du lait en ingestion pour combattre les intoxications auxquelles sont exposés les ouvriers employés dans l'industrie du caoutchouc. *Acad. de Méd.*, 1^{er} décembre 1936.
- TZANCK, BENSAUDE, CACHIN et DOLKEVITCH (M^{lle}) : *Bull. de la Soc. Franç. de Dermatologie*, 10 janvier 1935.
- TZANCK et PAUTRAT : *Bull. de la Soc. Franç. de Dermatologie*, 8 février 1934.
- VEZEAUX DE LAVERGNE (DE) : Allergie et anergie en clinique. DOIN et C^{ie}, édit.
- WRIGHT : *Virchow's Archiv.*, 1906, vol. 186, p. 55.
- WEIL (P.-E.) : Article leucémie. *Coll. des Précis Méd.*, 1932, t. v. MASSON.
- WEIL (P.-E.), ISCH-WALL et PERLÈS (S.) : La ponction de la rate dans la myélomatose. *Le Sang*, 1935, n° 5, p. 467.
- WEIL (P.-E.) : La leucémie myéloïde sans splénomégalie. *Soc. d'Hématologie*, 4 novembre 1931; in *Le Sang*, 1932, p. 109.
- La leucémie consécutive à l'emploi des corps radioactifs. *Presse Méd.*, 30 septembre 1925, p. 1.299.
- WEIL (P.-E.) et BOUSSER : Les leucoses de la souris. *Biologie Méd.*, juillet 1936, t. XXVI, n° 6.
- WEIL (P.-E.) : Un cas de crypto-leucémie lymphatique chez un radiologiste. *Le Sang*, 1937, p. 548.

VU :

Nancy, le 27 mars 1939.

Le président de thèse,

M. PERRIN.

VU ET APPROUVÉ :

Nancy, le 28 mars 1939.

Le doyen de la Faculté de Médecine,

L. SPILLMANN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Nancy, le 29 mars 1939.

POUR LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE :

Le vice-président du Conseil de l'Université,

SOURIAU.

.....

IMPRIMERIE VAGNER

3, RUE DU MANÈGE

— NANCY —

.....

